N° d'ordre :
862
- o -

THESES

présentées

A LA FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE PARIS

pour obtenir
le grade de Docteur de l'Université de Paris

par

ARNFINN PAULSEN

Pharmacien de l'Université d'Oslo
Assistent Scientifique à l'Institut de Pharmacie d'Oslo

1ère Thèse
Constitution des quatre isomères de position des chloro et aminométhylbenzodioxannes-1,4 substitués dans le noyau benzénique.

2ème Thèse
Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 24 Novembre 1958 devant la Commission d'examen.

H. GAULT
PRÉSIDENT

A. WILLEMART P. RUMPF
EXAMINATEURS

UNIVERSITETSFORLAGETS TRYKNINGSSENTRAL - OSLO 1960

1958

THESES

présentées

A LA FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE PARIS

pour obtenir

le grade de Docteur de l'Université de Paris

par

ARNFINN PAULSEN

Pharmacien de l'Université d'Oslo

Assistent Scientifique à l'Institut de Pharmacie d'Oslo

1ère Thèse

Constitution des quatre isomères de position des chloro et aminométhylbenzodioxannes-1,4 substitués dans le noyau benzénique.

2ème Thèse

Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 24 Novembre 1958 devant la Commission d'examen.

H. GAULT

PRÉSIDENT

A. WILLEMART P. RUMPF

EXAMINATEURS

UNIVERSITETSFORLAGETS TRYKNINGSSENTRAL - OSLO 1960

Trykt med bidrag fra

NORGES TEKNISK NATURVITENSKAPELIGE
FORSKNINGSRÅD

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A Monsieur H. Gault

Professeur honoraire à la faculté des Sciences

A Monsieur A. Willemart

Professeur à la Faculté des Sciences

A Monsieur P. Rumpf

Maître de conférences à la Faculté des Sciences

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548803_0080

A Monsieur B Samdahl

Professeur de Pharmacie chimique à l'Université d'Oslo

Le travail exposé dans cette Thèse a été effectué dans le Service de Chimie Thérapeutique de l'Institut Pasteur de Paris.

C'est avec un sentiment de profonde reconnaissance que je remercie Monsieur le Professeur et Madame Trefouël pour l'accueil bienveillant qu'ils m'ont réservé dans leur Laboratoire.

Je tiens à exprimer ma gratitude particulière à Monsieur A. Funke, inspirateur de cette Thèse qui a bien voulu diriger mes recherches et dont les conseils judicieux m'ont permis de mener à bien le présent travail.

Je remercie vivement Monsieur R. Gombert qui m'a aidé dans la préparation des matières premières, ainsi que Messieurs Bagilet et Martin pour l'exécution des micro-analyses.

Enfin je ne saurais oublier tous mes collègues du Laboratoire dont l'accueil amical a facilité mes travaux dans une atmosphère de cordiale sympathie.

TABLE DES MATIERES

Pages

Introduction 11

Généralités Chapitre I 13

Tableau des produits 19

Généralités Chapitre II 22

Partie Expérimentale .....

Chapitre I 30

Chapitre II 62

Tableau des produits 91

Conclusions 92

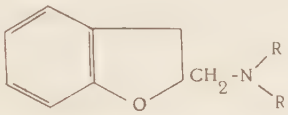
Bibliographie 93

INTRODUCTION

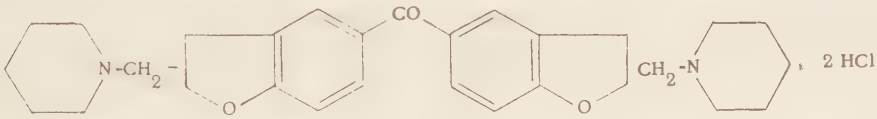
Les propriétés pharmacologiques: sympatholytiques, nicotiniques, ocytociques, curarisantes des phénoxyalcoylamines, ont fait l'objet de nombreux travaux et la variété de ces activités a incité les chercheurs à étudier de nouvelles séries caractérisées par la formation d'hétérocycles oxygénés.

C'est ainsi que l'on a préparé des acétals cycliques malheureusement à peu près dépourvus d'activités pharmacologiques.

Un autre type de dérivés est celui des coumaranes se rattachant à la formule:



là encore les propriétés pharmacologiques sont peu développées. Mais plus récemment, Funke et Collaborateurs ont préparé des benzoylcoumaranes et l'une d'elle, le 3204 CT ou bis (pipéridinométhyl-2 coumaranyl-5) cétone

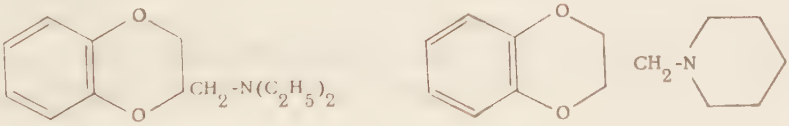


peut être considéré comme un analgésique à action modérée (1).

Parmi ces éthers phénoliques cycliques ce sont les benzodioxannes qui sont les plus intéressants.

Le travail le plus important de cette série est certainement celui de E. Fourneau et D. Bovet (2) sur les aminométhylbenzodioxannes.

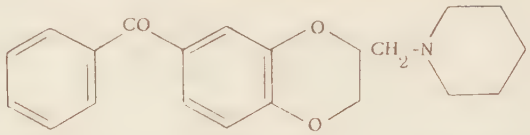
Le 883 F ou Prosympal et le 933 F sont les premiers sympatholytiques de synthèse ayant une action puissante.



et sont utilisés en thérapeutique.

Dans le but de voir si la substitution du noyau dihydrofuranne par le noyau dioxanne avait dans tous les cas une influence aussi favorable, Funke et Collaborateurs (3) ont été amenés à synthétiser des aminométhylbenzoylbenzodioxannes dont les propriétés analgésiques se sont révélées voisines de celles de la morphine, donc 4 à 5 fois supérieures aux dérivés coumaraniques.

Voici la formule de cette nouvelle classe d'analgésiques.



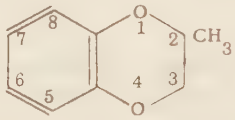
Mais quelle que soit la méthode de synthèse employée: action de l'épichlorhydrine sur le benzoylpyrocatéchol, ou réaction de Friedel et Crafts sur le chlorométhylbenzodioxanne, la position du substituant benzoylé sur le noyau benzénique ne peut être définie et on obtient en réalité un mélange de deux isomères.

Or, de nombreux dérivés des aminométhylbenzodioxannes substitués sur le noyau aromatique avaient été décrits mais la position des substituants n'avait jamais été définie et aucun dérivé acylé n'avait encore été préparé.

Les deux isomères benzoylés ont pu être séparés, seul l'un d'eux est doué de propriétés analgésiques et Funke, par une synthèse conduisant d'une façon indubitable au benzoyl-6 aminométhyl-2 benzodioxanne-1,4, a pu déterminer la formule exacte des deux dérivés obtenus (4). Mais la substitution du noyau aromatique par un groupement benzoylé ne permet pas d'accéder à d'autres substituants et on doit se borner à remplacer ce groupement benzoyle par un groupe benzoyle lui-même déjà substitué (bromobenzoyle, anisoyle, vératroyle etc..) par contre en s'adressant au groupement acétyle, on peut accéder à un grand nombre de fonctions nouvelles.

Nous abordons ainsi le sujet même de notre travail.

Considérant la formule du méthyl-2 benzodioxanne-1,4



nous voyons qu'il est possible par substitution sur le noyau aromatique de préparer 4 isomères de position.

Dans un premier Chapitre, nous étudierons la synthèse de toute une série de produits se référant aux isomères substitués en positions 6 et 7 qui peuvent être obtenus simultanément et être séparés par cristallisation.

Le deuxième Chapitre a trait aux dérivés substitués en ortho (positions 5 et 8). Dans ce cas, les deux isomères ont été obtenus par deux synthèses différentes et dans le cas où l'obtention du mélange est probable, nous n'avons isolé que l'un des deux dérivés.

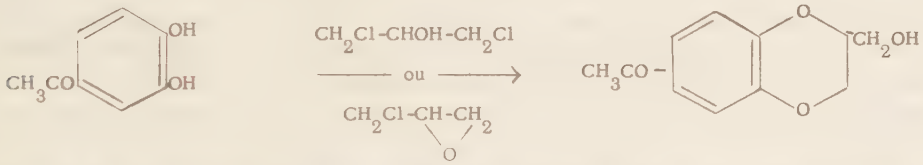
GENERALITES

CHAPITRE I

Pour obtenir les acétyl-6 ou 7 chlorométhyl-2 benzodioxannes-1,4, deux voies semblaient pouvoir être suivies comme dans le cas des benzoyl -6 ou 7 chlorométhyl -2 benzodioxannes -1,4(4).

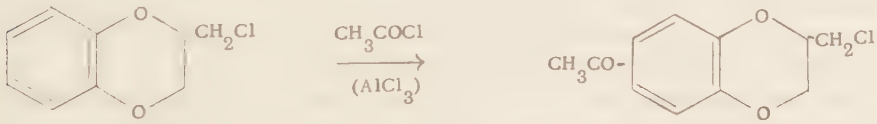
La première consiste à former le cycle dioxannique sur l'acétyl-4 pyrocatéchol d'après la méthode de Fourneau et Maderni (5).

On obtient ainsi par action de l'épichlorhydrine ou de la dichlorhydrine-1,3 du glycérol un mélange d'acétyl-6 et 7 hydroxyméthyl-2 benzodioxannes-1,4



mais il nous a été impossible de transformer la fonction alcool primaire en groupement chlorométhylé quel que soit l'agent de chloruration employé.

La seconde méthode est basée sur l'acylation d'un composé benzodioxannique.



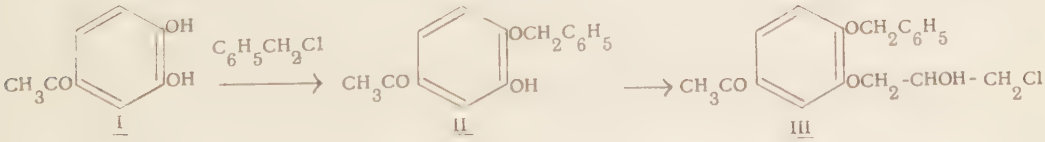
Cette réaction de Friedel et Crafts nous a fourni un mélange des isomères acétyl-6 et acétyl-7 chlorométhyl-2 benzodioxannes-1,4.

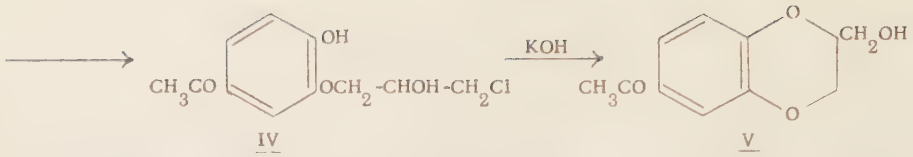
Pour identifier les deux dérivés obtenus, il nous fallait réaliser la

SYNTHESE D'UN ACETYLCHLOROMETHYL-2 BENZODIOXANNE-1,4 PUR ET DE CONSTITUTION BIEN DETERMINEE.

Nous avons choisi une méthode homologue de celle employée par Funke (4) dans le cas des dérivés benzoylés.

Elle met en oeuvre la série des réactions suivantes:





La matière première, l'acétyl-4 pyrocatéchol (I), peut être préparée d'après plusieurs méthodes:

1. - par déméthylation de l'acétylveratrol. Mais ni l'acide bromhydrique, ni le chlorhydrate de pyridine, qui avait donné d'excellents résultats dans le cas du benzoylvératrol, ne nous ont conduit au diphénol et nous n'avons obtenu que des résines;

2. - par réduction de l'ω-chloracétylpyrocatéchol (si facile à obtenir) au moyen du zinc et de l'acide chlorhydrique ou de l'acide acétique. Mais cette préparation longue et qui doit être faite en milieu très dilué, nous a paru peu appropriée à l'obtention de quantités importantes;

3. - par la méthode de Rosenmund (6): action du chlorure d'aluminium sur le diacétate du pyrocatéchol dans le nitrobenzène. Il y a alors simultanément transposition d'un groupe acétyle et hydrolyse de l'autre.

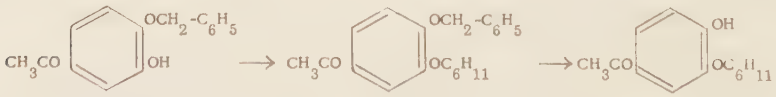
La benzylation de l'acétylpyrocatéchol se fait par action du chlorure de benzyle en présence de potasse en solution alcoolique diluée. Suivant Mc Coubrey (7) il se forme le benzyl-1 acétyl-4 pyrocatéchol (II). [1]

La condensation de l'épichlorhydrine sur le benzyl-1 acétyl-4 pyrocatéchol a été effectuée suivant la méthode de Stephenson (8) avec un excès d'épichlorhydrine en présence de traces de pipéridine; nous avons ainsi obtenu le benzyloxy-4 (chloro-3' hydroxy-2' propoxy)-3 acétophénone (III) avec un rendement de 70 %.

---

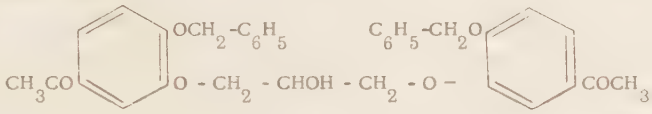
[1] Mc Coubrey a prouvé ainsi sa constitution:

En faisant réagir le bromure de cyclohexyle sur le produit de benzylation de l'acétylpyrocatéchol et en débenzylant par hydrogénation catalytique, l'auteur obtient la cyclohexyloxy-3 hydroxy-4 acétophénone:



Par méthylation on obtient méthoxy-4 cyclohexyloxy-3 acétophénone, identique au produit de réaction du bromure de cyclohexyle sur l'isoacétovanillone:

Si cette condensation est effectuée suivant le mode classique par action de l'épichlorhydrine sur le phénol en présence de soude, l'épichlorhydrine réagit avec 2 molécules de phénol pour donner un composé auquel l'analyse et les propriétés chimiques permettent d'attribuer la formule:



On trouve d'ailleurs dans la littérature des cas analogues, par exemple celui cité par Lindemann (9).

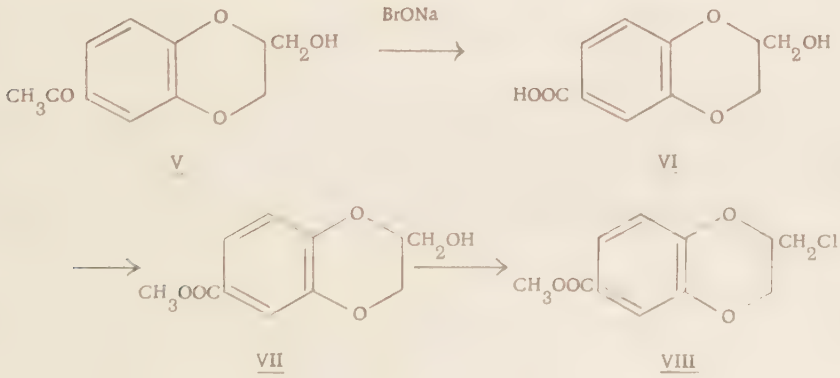
La débenzylation ne peut être effectuée par hydrogénation catalytique, puisque nous sommes en présence d'une fonction cétonique et d'un halogène, il nous a donc fallu couper le groupement benzyle par l'acide chlorhydrique. Celui-ci doit être employé en grand excès et en présence d'acide acétique de façon à avoir une solution homogène à la température du bain-marie. On arrive ainsi à préparer d'une manière satisfaisante et à l'état cristallisé l'hydroxy-4 (chloro-3' hydroxy-2' propoxy)-3 acétophénone (IV).

La cyclisation de ce produit en hydroxyméthyl-2 acétyl-6 benzodioxanne-1,4 (V) se fait au moyen de la potasse. La chlorhydrine phénolique bien broyée est traitée par de l'eau contenant la quantité calculée de potasse; tout se dissout et après quelques secondes une huile précipite qui se prend peu à peu en masse cristalline.

Il reste à transformer le groupement hydroxyméthylé en groupement chlorométhylé.

Nous avons sans succès essayé l'action du chlorure de thionyle en présence de pyridine et la méthode de Delaby qui consiste à faire réagir le chlorure de thionyle en présence de carbonate de calcium dans une solution éthérée de produit hydroxyméthylé. Nous avons attribué cet échec à la présence de l'hydrogène actif du groupement acétylé, car nous avons rencontré cette même difficulté pour d'autres groupements.

Nous avons alors transformé le groupement acétylé en acide au moyen de l'hypobromite de sodium. La fonction alcool primaire reste non touchée et l'on obtient l'hydroxyméthyl-2 carboxy-6 benzodioxanne-1,4 (VI) avec d'excellents rendements. Toutefois l'hydroxyméthyl-2 acétyl-6 benzodioxanne-1,4 (V) étant peu soluble dans l'eau, la réaction doit être effectuée en ajoutant la cétone dissoute dans le dioxanne à la solution aqueuse d'hypobromite.

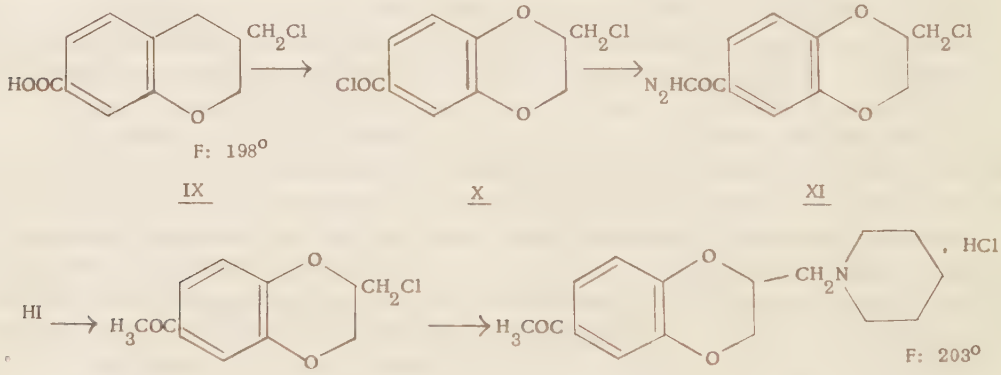


Nous avons encore essayé ici de transformer l'alcool en dérivé chlorométhyle en le traitant par l'oxychlorure de phosphore qui ne réagit pas avec les acides carboxyliques libres, mais là encore nous n'avons obtenu que des résines et une petite quantité d'un produit soluble dans l'éther qui était probablement un ester phosphorique; ce résultat tend encore à prouver que c'est la présence d'un hydrogène actif en 6 qui est responsable de cet échec d'autant plus qu'un autre essai de tranformation du groupement hydroxyméthylé en groupement chlorométhylé par action du chlorure de thionyle et de la pyridine sur l'hydroxyméthyl-2 carbonamido-6 benzodioxanne-1,4 s'est soldé également par un résultat négatif.

Mais si on transforme l'acide en ester méthylique (VII) par le diazométhane, ce qui se fait quantitativement, on a alors à faire à une molécule substituée par un radical ne renfermant plus d'hydrogène actif; et l'action du chlorure de thionyle en présence de pyridine se fait sans difficulté donnant, avec un rendement de 80 %, le chlorométhyl-2 carbométhoxy-6 benzodioxanne-1,4 (VIII).

A partir de cet ester, il est facile de repasser à l'acide. Toutefois, craignant l'action hydrolysante des alcalis sur l'atome de chlore, nous avons effectué la saponification par l'acide chlorhydrique 5 N. Elle est complète après 12 heures d'ébullition. L'acide obtenu: chlorométhyl-2 carboxy-6 benzodioxanne-1,4 (IX) fond à 198°. Cet acide de constitution bien déterminée a un intérêt capital pour la suite de notre travail.

Pour obtenir, à partir de cet acide, le chlorométhyl-2 acétyl-6 benzodioxanne-1,4, nous nous sommes adressé à la série de réactions suivantes:



Pour réduire la diazocétone (XI) en groupement acétylé au moyen de l'acide iodhydrique, nous avons suivi les conditions de Wolfrom et Brown (10) mais en utilisant l'éther à la place du chloroforme comme solvant.

Notons, en passant, qu'à partir du chlorure d'acide (X) nous avons préparé l'amide fondant à 230°, qui sera, pour nous, plus tard, d'une grande importance (XIV).

La cétone chlorée (XII) réagit en tube scellé avec un excès de pipéridine pour donner le pipéridinométhyl-2 acétyl-6 benzodioxanne-1,4 pur (XIII) dont le chlorhydrate, bien cristallisé, fond à 203°.

SEPARATION DES ISOMERES SUBSTITUES EN -6 ET EN -7 OBTENUS PAR ACYLATION DIRECTE DU CHLOROMETHYL-2 BENZODIOXANNE-1,4.

a. Séparation des chlorhydrates d'acétyl-6 et -7 pipéridinométhyl-2 benzodioxannes-1,4.

Reprenant alors la réaction de Friedel et Crafts signalée plus haut, nous avons fait réagir le chlorure d'acétyle sur le chlorométhylbenzodioxanne-1,4 en présence de $AlCl_3$, ce qui nous a donné avec un rendement de 65 % un mélange de chlorométhyl-2 acétyl-6 benzodioxanne-1,4 (XIII) et de chlorométhyl-2 acétyl-7 benzodioxanne-1,4. Quand on fait réagir la pipéridine sur ce mélange, on obtient un mélange de bases dont les chlorhydrates peuvent être séparés après 4 ou 5 recristallisations dans l'alcool. L'un d'eux fondant à 203° est identique au produit XIII signalé dans la synthèse précédente; l'autre qui fond à 234° - 236° doit donc être son isomère de position acétylé en 7 (XV).

b. Préparation des isomères substitués en -7 à partir du mélange fourni par la réaction de Friedel et Crafts.

La synthèse décrite précedemment et conduisant sans ambiguité au chlorométhyl-2 acétyl-6 benzodioxanne-1,4 (XII) nous a fourni intermédiairement les β-chlorométhyl-2 carboxy-6 benzodioxanne-1,4 (F: 198°) (IX) et β-chlorométhyl-2 carbonamido-6 benzodioxanne-1,4 (F: 230°).

La connaissance de ces produits bien cristallisés et d'un point de fusion fixe va nous permettre d'isoler leurs isomères en 7 à partir des mélanges fournis par la réaction de Friedel et Crafts.

En effet, le mélange des chlorométhylacétylbenzodioxannes reste huileux, et il est impossible de séparer les deux isomères par distillation fractionnée.

Nous avons alors oxydé ce mélange par l'hypobromite de sodium pour transformer le groupement acétylé en groupement carboxylé.

Le mélange d'acides ainsi obtenu fond à 147° - 153° et, après recristallisation dans l'alcool dilué, le point de fusion reste constant à 152° - 153°. Cependant la chromatographie sur papier nous a permis de constater que nous avions toujours un mélange, sans doute eutectique, de deux acides (la recristallisation dans d'autres solvants ne permet pas d'élever le point de fusion).

Le mélange d'acides a été transformé en amides par la méthode usuelle ($R\text{-}COOH \longrightarrow R\text{-}COCl \longrightarrow R\text{-}CONH_2$).

En dissolvant ce mélange d'amides dans deux parties d'acétone et une partie d'alcool, une certaine quantité reste insoluble. Ce produit insoluble, essoré, fond à 230°. C'est le point de fusion trouvé précédemment pour le chlorométhyl-2 carbonamido-6 benzodioxanne-1,4. En évaporant les eaux mères, nous avons isolé l'isomère, le chlorométhyl-2 carbonamide-7 benzodioxanne-1,4 qui, après recristallisation fond à 130° - 131°.

Le chlorométhyl-2 carbonamido-6 benzodioxanne-1,4 étant presque insoluble dans le mélange acétone-alcool, alors que son isomère 2 - 7 est très soluble, nous avons ainsi trouvé une méthode permettant une séparation quantitative, en une seule opération, des deux isomères dont les proportions dans le mélange sont:

2/3 de chlorométhyl-2 carbonamido-7 benzodioxanne-1,4

1/3 " " " -6 " "

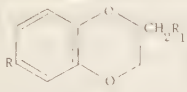
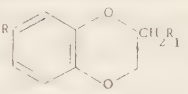
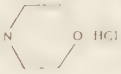
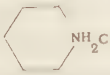
Les deux acides isomères sont obtenus par saponification des amides suivant la méthode de Bouveault (11) par action du nitrite de sodium sur l'amide dissous dans l'acide sulfurique concentré $R\text{-}CONH_2 + NO_2H \longrightarrow R\text{-}COOH + N_2 + H_2O$. Le rendement est de 90%.

L'isomère acide en position 6 est identique à celui déjà décrit et a le même point de fusion de 198° que celui-ci.

L'isomère acide en position 7 fond à 180°. Par la réaction de Friedel et Crafts et par la méthode de séparation des amides nous avons rendu ainsi très accessible les amides et les acides chlorométhylés purs et il nous a été possible de les utiliser comme matière première pour préparer un grand nombre de dérivés dans les deux séries d'isomères.

Dans le Tableau suivant, nous en donnons une énumération.

TABLEAU DES PRODUITS

R	R_1		
		PF ou Eb	PF ou Eb
CH_3CO	OH	80°	
HOOC	OH	201° - 202°	
CH_3OOC	OH	96°	
CH_3OOC	Cl	52°	145°/0,02 mm
HOOC	Cl	197° - 198°	179° - 181°
H_2NOC	Cl	229° - 230°	130° - 131°
H_2NOC		173° - 175°	195° - 197°
H_2NOC		224° - 226°	240°
N ≡ C	Cl	82° - 83°	91° - 92°
CH_3CO	Cl	65° - 66°	155°/0,05 mm
CH_3CO		201° - 203°	234° - 236°
	Cl	146° - 147°	116° - 117°
		176° - 178°	196° - 198°
	Cl	213° - 215°	223° - 225°
H_2N-H_2C-HCl	Cl	207° - 208°	205° - 206°
H_2N-HCl	Cl	220° décomp.	
H_2N picrate	Cl		151° - 153°
$(CH_3)_2NOC$		210° - 212°	225° - 227°
HOH_2C	Cl	160°/0,05 mm	160°/0,05 mm
Cl-H_2C	Cl	47° - 48°	51° - 52°
	Cl	186° - 187°	214° - 216°
		280° -- 285°	213° - 215°

Les méthodes de transformation des deux acides et des deux amides sont identiques pour chacun des deux couples d'isomères.

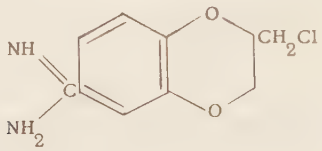
Une fonction qui nous a particulièrement intéressé est la fonction nitrile. Nous avons obtenu ces nitriles à partir des amides. La deshydratation s'effectue par chauffage avec un excès d'oxychlorure de phosphore, ce qui nous a donné de meilleurs résultats que le chlorure de thionyle que l'on utilise également très souvent.

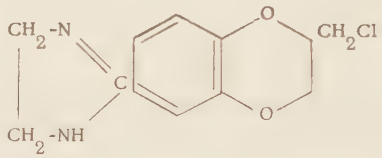
I - A partir des nitriles on peut préparer un grand nombre de nouveaux dérivés.

a. Amidines.

La préparation des iminoéthers se fait généralement dans l'éther ou l'alcool. Dans notre cas, les deux nitriles (6 et 7) étant trop peu solubles dans ces milieux, nous avons pu mener à bien la réaction en opérant dans le dioxanne.

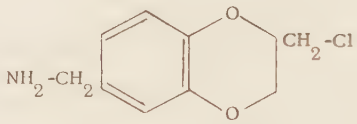
Ces iminoéthers peuvent être transformés en amidines par l'ammoniaque et en dihydroglyoxalines par l'éthylène diamine.





b. Amines.

Par réduction des nitriles au moyen de l'hydrure de lithium-aluminium, on obtient avec de très bons rendements les chlorométhyl-2 aminométhyl-6 et 7 benzodioxannes-1,4:



c. Cétones.

Par une réaction de Grignard, on a pu obtenir des cétones aliphatiques ou aromatiques. Sous conditions d'observer certaines précautions, les rendements sont très satisfaisants.

Ainsi, par action de l'iodure de méthylmagnésium sur les deux nitriles 6 et 7, nous avons pu retrouver les deux dérivés acétylés déjà préparés. Le dérivé en 6 a pu être obtenu à l'état cristallisé, celui en 7 est resté huileux. La réaction avec la pipéridine fournit les mêmes amines et chlorhydrates que ceux décrits précédemment.

En faisant réagir le bromure de phényle magnésium, nous avons pu reproduire les dérivés benzoylés déjà décrits par Funke (4).

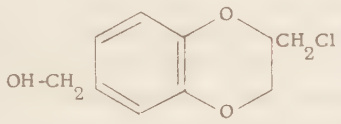
Une des conditions à observer pour obtenir de bons résultats est de chasser l'éther après l'addition du nitrile, d'ajouter à sa place du benzène et de chauffer très longtemps à ébullition. Dans le cas contraire, la cétone reste souillée de nitrile.

A partir de l'amide, nous avons pu obtenir par une dégradation d'Hofmann les chlorométhyl-2 amino-6 et 7 benzodioxannes-1,4.

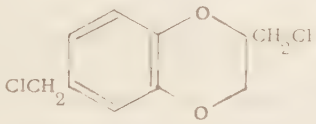
A plusieurs reprises, nous avons parlé des chlorures d'acides que l'on obtient facilement par action du chlorure de thionyle sur les chlorométhyl-2 carboxy-6 et 7 benzodioxannes-1,4.

II-A partir de ces chlorures d'acides, il est facile de préparer des amides substituées ou des esters, qui peuvent être aminés ensuite par réaction d'une amine sur le groupement chlorométhyle.

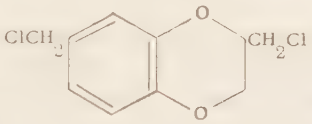
Mais on peut aussi les réduire très facilement par l'hydrure de lithium-aluminium pour obtenir des chlorométhyl-2 hydroxyméthyl-6 et 7 benzodioxannes-1,4



L'alcool ainsi obtenu peut être transformé par les méthodes habituelles en dérivé chloré. On aboutit ainsi aux deux chlorométhyl-2 chlorométhyl-6 et 7 benzodioxanne-1,4.



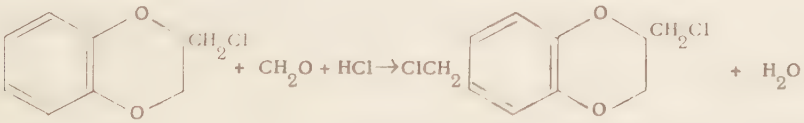
et



Comme l'un des deux chlores de la molécule est beaucoup plus réactif que l'autre, il est facile de les substituer par des radicaux différents. On peut très bien fixer par exemple une amine à froid sur le chlorométhyle aromatique et faire réagir ensuite une autre amine à chaud sur le dérivé chlorométhyldioxannique.

Chlorométhylation directe.

Connaissant ainsi la constitution des dichlorométhylés et de leurs dérivés aminés, nous avons essayé la chlorométhylation directe du chlorométhylbenzodioxanne-1,4:



Nous avons supposé qu'il se forme également un mélange d'isomères de position en 6 et 7, comme nous avions pu le constater dans le cas de la réaction de Friedel et Crafts.

En effet, par séparation des chlorhydrates d'amines dérivant du produit distillé de la chlorométhylation et par comparaison avec les mêmes chlorhydrates d'amines obtenus à partir des dichlorométhylés ayant une constitution connue, nous avons pu isoler les deux isomères et les identifier.

CHAPITRE II

Dans ce Chapitre, nous abordons l'étude des chlorométhyl et aminométhylbenzodioxannes-1,4 Ar-substitués en position ortho.

Comme pour les dérivés substitués en 6 et en 7 décrits dans le premier Chapitre, nous nous sommes attaché à établir la position exacte du substituant pour les différents isomères synthétisés.

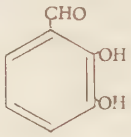
Dans ce but, nous avons eu recours au même procédé c'est-à-dire, que nous avons cherché à obtenir, à partir d'un diphénol o-substitué, un dérivé monobenzylé de constitution bien établie afin d'en déduire la position du groupement chloro- et amino-méthylé sur le noyau dioxannique par rapport au substituant du noyau aromatique.

Nous avons, ici encore, préparé les dérivés acétylés en 5 et en 8, les nitriles, les acides, les amides simples ou dialcoylés et les dérivés Ar-benzoylés.

Il est très probable que, comme dans le cas des aminométhylbenzodioxannes-1,4 substituées en 6 et 7, il serait possible d'obtenir tous les dérivés correspondants substitués en 5 et 8.

Mais nous avons surtout tenu à préparer ceux d'entre eux susceptibles de pouvoir servir comme produits de référence en vue d'aider à déterminer la constitution des nombreux dérivés pouvant être ultérieurement obtenus dans cette série.

Comme point de départ, nous avons utilisé le dihydroxy-2,3 benzaldéhyde.



Ce produit s'obtient par déméthylation de l'orthovanilline d'après la méthode de Pauly (12) au moyen de l'acide bromhydrique dissous dans l'acide acétique mais il faut avoir soin de précipiter l'excès d'acide bromhydrique par l'acétate de plomb avant d'isoler l'aldéhyde diphénolique. Le rendement est de 50 %.

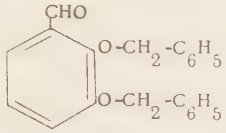
PREPARATION D'UN BENZODIOXANNE SUBSTITUE EN ORTHO DANS UNE POSITION BIEN DETERMINEE.

Elle est calquée sur celle des dérivés substitués en 6 et 7.

a. Monobenzylation du dihydroxybenzaldéhyde-2,3.

Nous avons d'abord effectué une monobenzylation de l'aldéhyde o-protocatéchique en suivant les conditions que nous avions employées dans le cas de l'acétyl-4 pyrocatéchol.

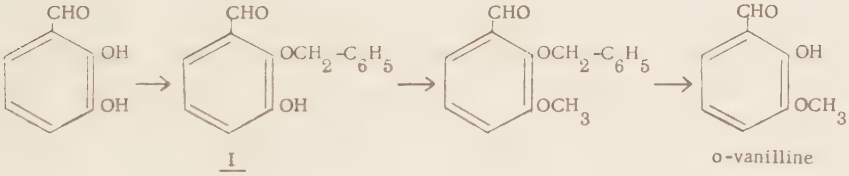
Au cours de cette opération, nous avons d'abord isolé 10 à 15 % d'un produit non phénolique, soluble dans l'éther et qui après recristallisation dans le benzène fond à 92° - 93° ce qui correspond au dibenzyloxy-2, 3 benzaldéhyde déjà cité dans la littérature (13).



La portion phénolique, distillée sous vide, nous a fourni après récupération d'un peu de matière première, un produit distillant à 170° - 180°/0,1 mm avec un rendement de 60 %. L'analyse de ce produit nous a prouvé que c'était un benzyloxyhydroxybenzaldéhyde.

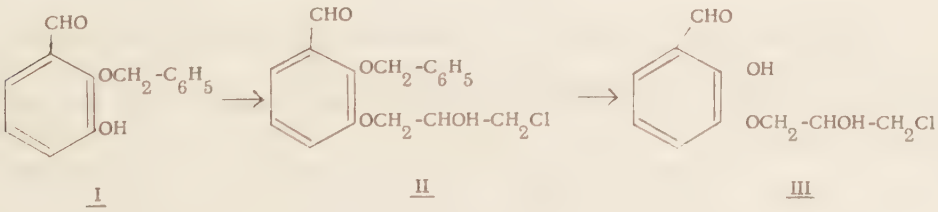
Comme aucun dérivé monobenzylé de l'aldéhyde o-protocatéchique n'était encore connu, il nous a fallu établir sa constitution. Pour cela, nous avons méthylé la fontion phénolique restée libre au moyen du sulfate de méthyle[1] et après avoir débenzylé par l'acide chlorhydrique, nous avons retrouvé l'o-vanilline. Ceci prouve que la fixation du groupement benzyle s'était faite en ortho par rapport à la fonction aldéhyde.

Nous n'avons jamais pu mettre en évidence la présence de l'isomère métabenzylé.



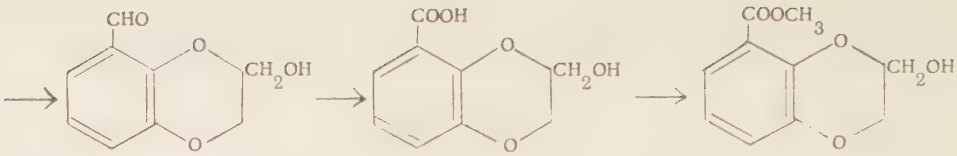
b. Préparation du formyl-8 hydroxyméthyl-2 benzodioxanne-1, 4.

A partir de cet aldéhyde monobenzylé, nous avons préparé d'abord le formyl-8 hydroxyméthyl-2 benzodioxanne-1, 4 (IV) par la série de réactions suivantes:



---

1 Le benzyloxy-2 méthoxy-3 benzaldéhyde a déjà été signalé dans la littérature (14) par benzylation de l'o-vanilline. Son point de fusion était identique au nôtre.



IV V

Les modes opératoires sont sensiblement les mêmes que dans la série des dioxannes Ar-substitués en 6 et 7 mais les rendements sont plus faibles. Ainsi pour la débenzylation par le mélange acide chlorhydrique-acide acétique, on n'obtient que 50 % de phénol, le reste étant constitué presque entièrement par des produits résineux noirs.

La présence d'une fonction aldéhydique pouvait laisser prévoir, d'après les résultats obtenus dans le cas des dérivés 6 et 7 décrits dans le Chapitre I, des difficultés pour transformer le groupe hydroxyméthylé en chlorométhylé; effectivement nous n'avons pu mener à bien cette réaction et cela certainement pour les raisons déjà signalées.

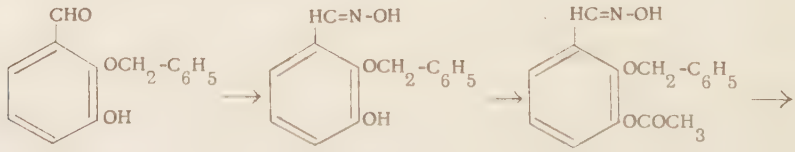
Toujours en nous inspirant de notre expérience de la série 6 et 7, nous avons oxydé la fonction aldéhyde en fonction acide (V) par l'oxyde d'argent (15) et estérifié par le diazométhane, ce qui nous aurait permis certainement la chloruration de l'alcool. Mais il nous a fallu abandonner cette méthode, les rendements de l'oxydation étant trop faibles pour pouvoir servir à la préparation d'une matière première.

Le nitrile devait nous permettre de tranformer le groupement hydroxymethylé en chlorométhylé. Mais, c'est dans l'obtention du cyano-3 hydroxyméthyl-2 benzodioxanne-1, 4 que nous avons rencontré des difficultés.

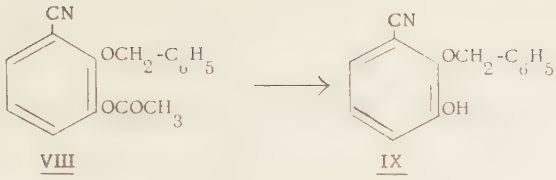
Nous avons pensé le former à partir du formyl-8 hydroxyméthyl-2 benzodioxanne-1, 4 (IV) en passant par l'intermédiaire de l'oxime et en deshydratant celle-ci; mais la deshydratation par l'anhydride acétique risquait de s'accompagner d'une acétylation du groupement hydroxyméthylé; en choisissant un autre deshydratant, par exemple l'oxychlorure de phosphore, le résultat a été peu encourageant et comme d'autre part l'oxime n'a pu être isolée qu'à l'état huileux et avec de très mauvais rendements, nous avons donc abandonné cette méthode et avons préparé le cyano-8 hydroxyméthyl-2 benzodioxanne-1, 4 (X) à partir du benzyloxy-2 hydroxy-3 benzonitrile (IX).

c. Préparation du cyano-8 hydroxyméthyl-2 benzodioxanne-1, 4.

Il nous a fallu d'abord obtenir le benzyloxy-2 hydroxy-3 benzonitrile d'après le schéma suivant:



I VI VII

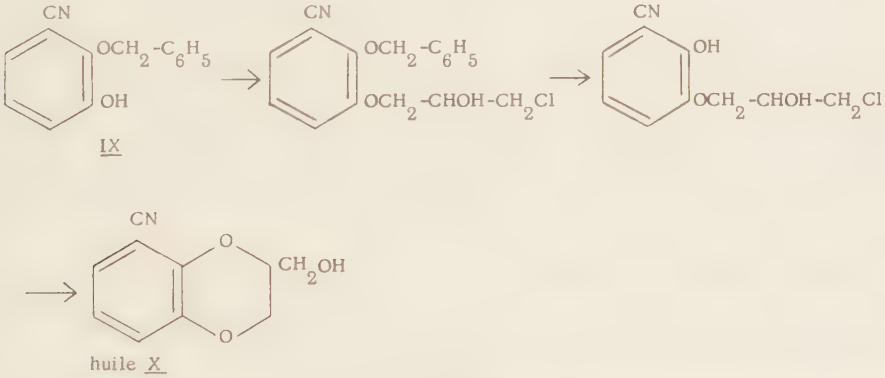


C'est ce nitrile qui a été notre véritable matière première.

L'anhydride acétique réagissant sur l'oxime provoque avant tout et même à froid l'acétylation de la fonction phénolique, et le benzyloxy-2 acétoxy-3 benzaldoxime (VII) qui précipite peut être essoré. Mais il faut chauffer à 120° pour obtenir la deshydratation complète et la formation du nitrile. Le benzyloxy-2 acétoxy-3 benzonitrile (VIII) n'a pu être à l'état pur et est resté sous forme d'une huile brune incristallisable et indistillable.

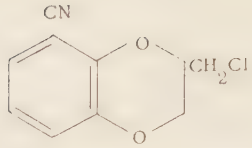
La désacétylation du nitrile par la soude diluée à la température ordinaire conduit à une huile qui cristallise lentement (IX).

Le nitrile peut être purifié par distillation sous un très bon vide, mais la présence d'impuretés peut provoquer une décomposition; il vaut mieux éviter la distillation et se borner à le débarrasser des impuretés acides qui l'accompagnent. Il peut être employé sans autre purification pour les réactions ci-dessous:



La transformation du benzyloxy-2 hydroxy-3 benzonitrile (IX) en cyano-8 hydroxyméthyl-2 benzodioxanne-1, 4 (X) est semblable à celle du benzyloxy-2 hydroxy-3 benzaldéhyde (I) en formyl-8 hydroxyméthyl-2 benzodioxanne-1, 4 (IV), mais la débenzylation par l'acide chlorhydrique s'effectue avec de mauvais rendements (environ 50 %) sans doute à cause de la saponification d'une certaine quantité de nitrile en acide.

Le groupement hydroxylé du cyano-8 hydroxyméthyl-2 benzodioxanne-1, 4 peut être remplacé facilement par un atome de chlore et avec de bons rendements.

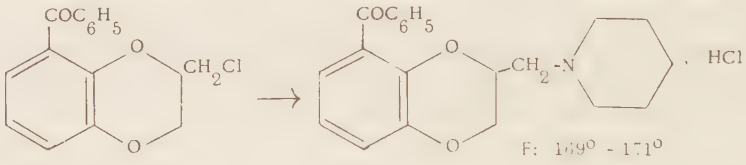


huile XI

C'est ce chlorométhyl-2 cyano-8 benzodioxanne-1, 4 (XI) qui nous a servi de point de départ pour la préparation des produits Ar-substituées en 8.

La réaction de Grignard nous a fourni les cétones isomères des acyl-6 et 7 aminométhyl-2 benzodioxannes-1, 4.

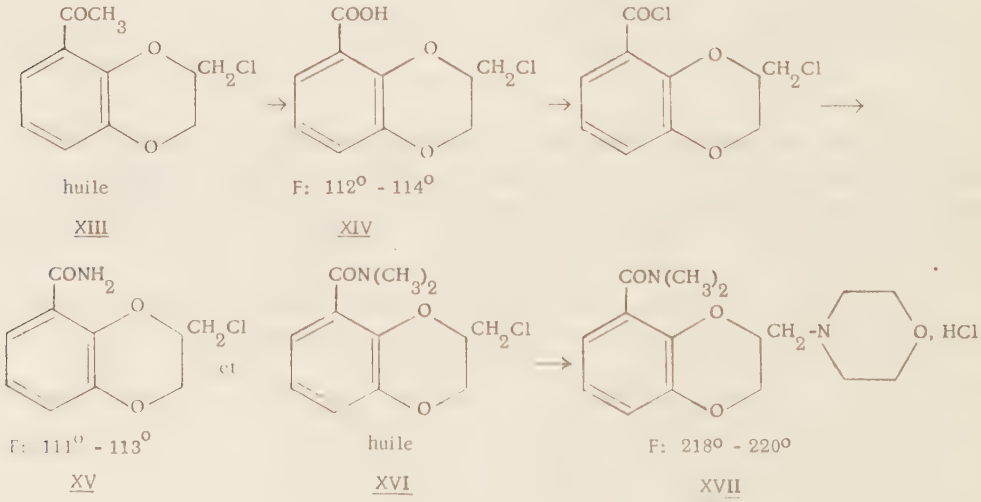
Par action du bromure de phénylmagnésium sur le cyano-8 chlorométhyl-2 benzodioxanne-1, 4 on obtient, à condition de chasser l'éther, de le remplacer par du benzène et de chauffer, pendant un certain temps, le dérivé benzoylé en 8. Celui-ci, traité par la pipéridine, est transformé en un isomère des pipéridinométhyl-2 benzoyl-6 ou 7 benzodioxannes-1, 4 synthétisés par Funke.



huile XII

Dans les mêmes conditions, l'iodure de méthylmagnésium conduit à l'acétyl-8 chlorométhyl-2 benzodioxanne-1, 4 (XIII) puis à l'acétyl-8 pipéridinométhyl-2 benzodioxanne-1, 4 isomère des dérivés acétylés en 6 et 7 décrits dans le premier Chapitre de cette Thèse.

Le groupement acétylé a été oxydé en acide de la même façon que dans le cas des corps substitués en 6 et 7 et plusieurs dérivés voisins ont été préparés d'après le schéma suivant:



huile XIII

F: 112° - 114° XIV

F: 111° - 113° XV

huile XVI

F: 218° - 220° XVII

Le carbonamido-8 chlorométhyl-2 benzodioxanne-1,4 (XV) et le carboxy-8 chlorométhyl-2 benzodioxanne-1,4 (XIV) sont importants, car ils vont permettre l'identification de leurs isomères en position 5.

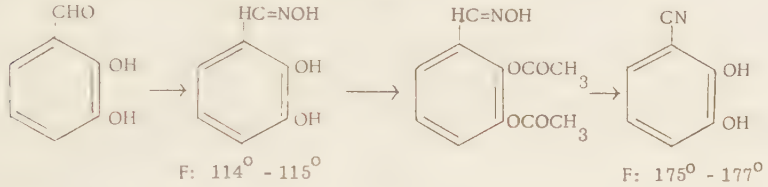
PREPARATION DES ISOMERES SUBSTITUES EN 5 PAR SYNTHESE DIRECTE A PARTIR D'UN PYROCATECHOL o-SUBSTITUE.

En appliquant la méthode de synthèse de Fourneau et Maderni à un pyrocatéchol substitué en ortho nous pensions obtenir un mélange d'isomères 5 et 8, comme les pyrocatéchols substitués en meta, nous avaient fourni le mélange d'isomères 6 et 7.

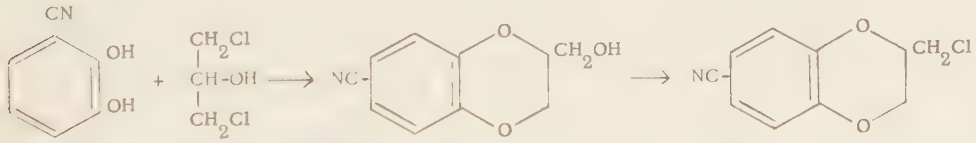
C'est le dihydroxy-2,3 benzonitrile qui nous a servi de matière première.

Nous n'avons pas trouvé ce corps, pourtant assez simple, décrit dans la littérature.

Nous l'avons préparé d'après la méthode de Hoesch (16).



L'action de la dichlorhydrine du glycérol sur le dihydroxy-2,3 benzonitrile aurait pu nous mener au cyano-5 ou 8 hydroxyméthyl-2 benzodioxanne-1,4 ou au mélange de ces deux isomères ortho.

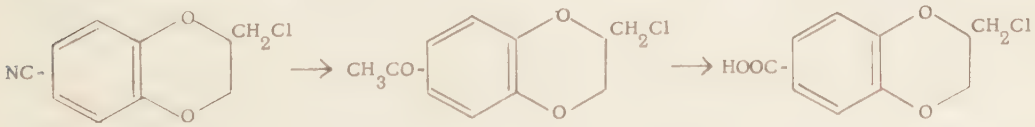


L'alcool primaire obtenu est liquide. Il a été transformé en chlorométhyl-2 cyanobenzodioxanne-1,4 qui est aussi liquide.

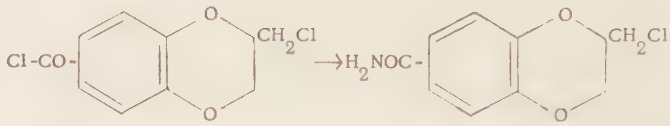
Nous avons essayé de transformer directement ce nitrile en amide, espérant pouvoir isoler par recristallisation de l'amide les produits purs.

Mais l'emploi du fluorure de bore qui donne de bons résultats dans la série des dérivés substitués en 6 et 7, nous a conduit à un amide huileux.

Nous avons alors transformé le nitrile en dérivé acétylé par la réaction de Grignard et oxydé ce groupement acétyle en acide par l'hypobromite de sodium:



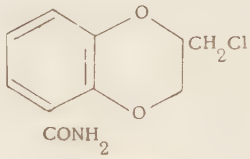
Cet acide est cristallisé, mais difficile à purifier. Nous avons dû préparer à partir de cet acide impur l'amide:



Par recristallisation de l'amide dans l'alcool nous avons finalement obtenu un produit pur fondant à 183°.

Le mélange de cet amide avec le carbonamido-8 chlorométhyl-2 benzodioxanne-1,4 (XV) (F: 113°) fond bien au-dessous de 113°.

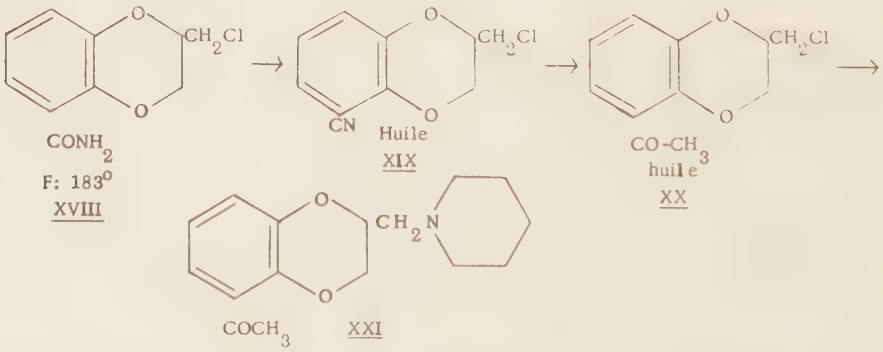
C'est donc que cet amide de F: 183° est le carbonamido-5 chlorométhyl-2 benzodioxanne-1,4 (XVIII).

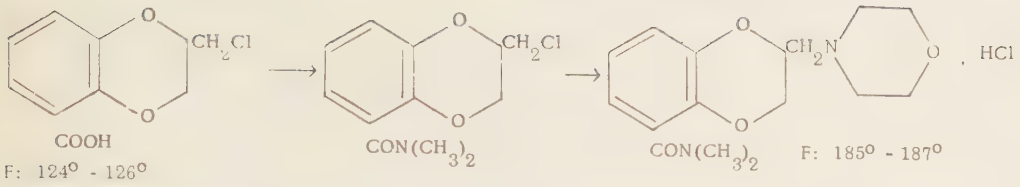


XVIII

C'est d'ailleurs le seul amide que nous ayons pu isoler dans cette réaction, qui aurait pu, en principe, nous fournir aussi l'amide en 8 et il est probable que la réaction de la dichlorhydrine dû glycérol sur le dihydroxy-2, 3 benzonitrile donne, en tout cas, en majeure partie, le cyano-5 hydroxyméthyl-2 benzodioxanne-1,4.

Cet amide pur, nous a permis de préparer les autres dérivés substitués en 5, isomères des dérivés substitués en 8, précédemment décrits:

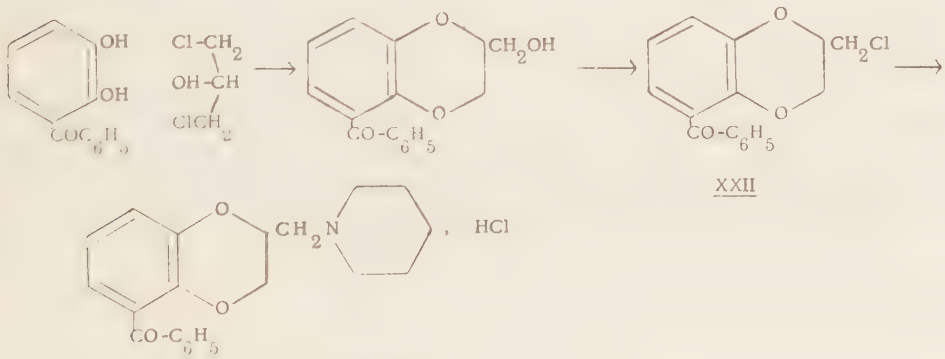




Si à la place de l'iodure de méthylmagnésium on fait réagir sur le nitrile le bromure de phénylmagnésium, on obtient le chlorométhyl-2 benzoyl-5 benzodioxanne-1, 4 (XXII). Par réaction avec la pipéridine on arrive au pipéridinométhyl-2 benzoyl-5 benzodioxanne-1, 4 dont le chlorhydrate fond à 196° - 198° (XXIII).

Le même produit peut encore être préparé par une méthode plus facile et avec de meilleurs rendements.

C'est le fait que l'on n'obtient pratiquement qu'un isomère en 5, à la place du mélange 8 et 5, en appliquant la cyclisation directe suivant Fourneau et Maderni au dihydroxy-2, 3 benzonitrile, qui nous a incité à entreprendre cette synthèse à partir de la dihydroxy-2, 3 benzophénone, et en effet, en comparant les points de fusion du produit final avec celui obtenu précédemment, nous avons pu vérifier l'identité de constitution des deux dérivés benzoylés obtenus.



La transformation, dans cette synthèse, du groupement hydroxyméthylé en groupement chlorométhylé a lieu sans difficulté, confirmant ce que nous avions déjà remarqué.

Trois radicaux permettent le remplacement du groupement hydroxylé par l'atome de chlore; ce sont:

$-COOCH_3$, $-C \equiv N$, $-COC_6H_5$; quatre rendent la chloruration impossible: $-COCH_3$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-CHO$.

PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE I

ACETYL-4 PYROCATECHOL - I

Diacétate de pyrocatéchol	150 cc
Nitrobenzène	600 cc
Chlorure d'aluminium	210 g

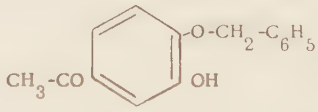
La solution du diacétate dans le nitrobenzène est introduite dans un ballon de 2 litres à 5 tubulures, avec agitateur mécanique, réfrigérant à reflux et thermomètre. Après avoir refroidi dans de la glace on ajoute peu à peu le chlorure d'aluminium. On chauffe ensuite jusqu'à 75°, refroidit et verse sur un mélange de 1 kg de glace et 250 cc d'acide chlorhydrique concentré.

On fait ensuite un entraînement à la vapeur pour chasser le nitrobenzène, puis on refroidit et fait une extraction à l'éther.

Après avoir séché sur du sulfate de sodium, on chasse l'éther et on distille le résidu sous 0,1 mm en recueuillant la fraction qui passe de 205° à 230°. Rdt: 60 %.

Le produit est suffisamment pur pour la prochaine réaction.

BENZYL-1 ACETYL-4 PYROCATECHOL - II



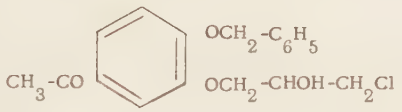
Acétyl-4 pyrocatéchol	19 g
Chlorure de benzyle	15 cc
Alcool à 96°	200 cc
Potasse	7 g
Eau	25 cc
Alcool méthylique	25 cc

L'acétylpyrocatéchol, le chlorure de benzyle et l'alcool sont versés dans un ballon d'un litre muni d'un réfrigérant à reflux et d'une ampoule à brome. On chauffe à légère ébullition et on ajoute goutte à goutte en 1 h. 30 la potasse, dissoute dans l'eau et le méthanol.

L'alcool est chassé sous pression réduite, le résidu acidifié avec de l'acide chlorhydrique est extrait à l'éther. La solution éthérée est lavée plusieurs fois avec de la soude normale. Le produit dibenzylé qui a pu se former reste dans l'éther, tandis que le dérivé monobenzylé se dissout dans la soude diluée. On précipite ensuite dans la solution aqueuse le produit phénolique avec de l'acide chlorhydrique et laisse dans la glacière pendant la nuit.

Le produit est essoré et recristallisé dans l'alcool. F: 118°. Rdt: 65 %.

BENZYL-1 (CHLORO-3' HYDROXY-2' PROPYL)-2 ACETYL-4 PYROCATECHOL. - III



Benzyl-1 acétyl-4 pyrocatéchol	11	g
Epichlorhydrine	12,6	g
Pipéridine	3	gouttes

Le mélange est chauffé à reflux sur le bain-marie pendant 6 heures. L'excès d'épichlorhydrine est chassé sous pression réduite.

On reprend le résidu par son volume de chloroforme et agite avec de l'acide chlorhydrique concentré. On laisse reposer pendant la nuit.

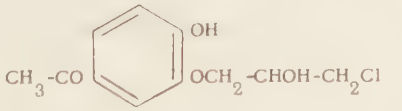
La solution chloroformique est lavée avec de l'eau et séchée sur du sulfate de sodium. On chasse le solvant, ajoute une petite quantité d'alcool et laisse cristalliser dans la glacière. Le produit est essoré et lavé avec de l'éther. F: 95° - Rdt: 60 %.

Analyse

pour $C_{18}H_{19}ClO_4$ PM: 334,8

Calculé %	C:	64,60	- H:	5,72	- Cl:	10,59
Trouvé %		64,81		5,65		10,41

(CHLORO-3' HYDROXY-2' PROPYL)-2 ACETYL-4 PYROCATECHOL - IV



Benzyl-1 (chloro-3' hydroxy-2' propyl)-2 acétyl-4 pyrocatéchol .	22,5	g
Acide acétique cristallisable	350	cc
Acide chlorhydrique	185	cc

Après avoir chauffé 2 h. 30 à reflux sur le bain-marie, on évapore à sec sous pression réduite en reprenant plusieurs fois avec de l'alcool.

Le résidu, repris par l'alcool est laissé dans la glacière.

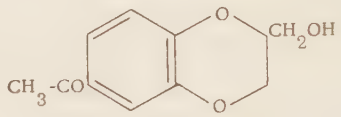
Rdt: 70 % de cristaux gris. F: 115° - 116°.

Analyse

Pour $C_{11}H_{13}ClO_4$ PM: 244,7

Calculé %	C:	53,96	- H:	5,35	- Cl:	14,48
Trouvé %		54,02		5,37		14,42

HYDROXYMETHYL-2 ACETYL-6 BENZODIOXANNE-1,4 - V



On part du:

(chloro-3' hydroxy-2' propyl)-2 acétyl-4 pyrocatéchol.

Le produit, bien pulvérisé, est dissous dans une solution de potasse dans l'eau.

Peu après la dissolution, il se forme une huile, qui, ensuite, cristallise. On laisse quelques heures à la température ordinaire pour finir la cyclisation.

On essore, sèche et fait recristalliser dans le benzène.

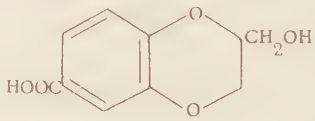
F: 80° - Rdt: 90 %.

Analyse

pour $C_{11}H_{12}O_4$ PM: 208,2

Calculé %	C:	63,45	- H:	5,81
Trouvé %		63,65		5,91

HYDROXYMETHYL-2 CARBOXY-6 BENZODIOXANNE-1,4 - VI



On a oxydé la fonction acétyle en carboxyle avec de l'hypobromite de sodium, suivant la méthode donnée par Johnson et Collaborateurs (17) pour la 4-(p-méthoxyphényl)-acétophénone.

Soude	31,5	g
Brome	11,25	cc
Eau	150	cc
Hydroxyméthyl-2 acétyl-6 benzodioxanne-1,4 (0,05 mol)	10,4	g
Dioxanne	110	cc

La solution de soude est introduite dans un ballon à trois tubulures, muni d'un agitateur mécanique, d'un thermomètre et d'une ampoule à brome et refroidie à 0°. On ajoute le brome goutte à goutte. On chauffe ensuite à 35° et on ajoute l'acétyl-hydroxyméthyl benzodioxanne-1,4, dissous dans le dioxanne, à une vitesse suffisante pour maintenir la température entre 30° et 40°. Après 1/4 d'heure d'agitation l'excès d'hypobromite est détruit avec une solution de bisulfite de sodium. On dilue avec de l'eau et chasse sous pression réduite le dioxanne et le bromoforme qui s'est formé pendant l'oxydation. La solution est filtrée et le produit est précipité par de l'acide chlorhydrique concentré. On laisse dans la glacière pendant la nuit, essore et lave avec de l'eau. Rdt: 96 %.

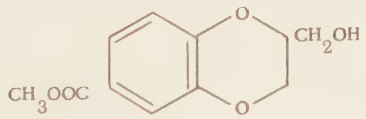
Recristalliser dans l'alcool dilué F: 201° - 202°.

Analyse

pour $C_{10}H_{10}O_5$ PM: 210,2

Calculé %	C:	57,14	- H:	4,80
Trouvé %		57,45		4,89

HYDROXYMETHYL-2 CARBOMETHOXY-6 BENZODIOXANNE-1,4 - VII



L'acide hydroxyméthyl-2 benzodioxanne-1,4 carboxylique-6 pulvérisé est mis en suspension dans 10 fois son poids d'éther anhydre. On ajoute peu à peu une solution de diazométhane dans l'éther, en agitant et en refroidissant dans la glace. Le produit se dissout pendant qu'on observe un dégagement d'azote. La réaction est terminée quand tout est dissous et que la solution reste colorée en jaune. On chasse l'éther.

Rendement théorique; l'huile cristallise.

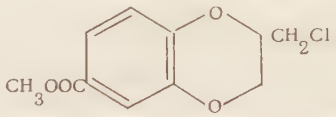
On fait recristalliser dans le benzène. F: 95° - 96°.

Analyse

pour $C_{11}H_{12}O_5$ PM: 224,2

Calculé %	C: 58,92	- H:	5,40
Trouvé %	58,70		5,37

CHLOROMETHYL-2 CARBOMETHOXY-6 BENZODIOXANNE-1,4 - VIII



Hydroxyméthyl-2 carbométhoxy-6 benzodioxanne-1,4	(0,03 mol.)	6,7 g
Pyridine anhydre	(0,033 mol.)	2,6 g
Chlorure de thionyle	(0,033 mol.)	3,9 g

Après dissolution de l'ester-alcool dans la pyridine, on refroidit dans la glace et ajoute le chlorure de thionyle goutte à goutte. On chauffe ensuite à reflux sur le bain-marie pendant quatre heures.

Après refroidissement, on ajoute de l'eau et extrait avec de l'éther. On lave avec une solution de bicarbonate de sodium, sèche sur du sulfate de sodium et chasse l'éther. On purifie par distillation dans un tube à boules.

Eb/0,02 mm: 145° - 150°.

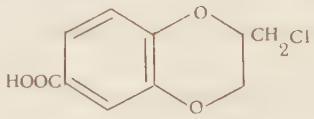
Rdt: 86 % d'une huile qui cristallise. Recristallisé dans l'alcool dilué, le produit fond à 51° - 52°.

Analyse

pour $C_{11}H_{11}ClO_4$ PM: 242,7

Calculé %	Cl: 14,61
Trouvé %	14,60

ACIDE CHLOROMETHYL-2 BENZODIOXANNE-1,4 CARBOXYLIQUE-6 - IX



Chlorométhyl-2 carbométhoxy-6 benzodioxanne-1,4 . 4,9 g
Acide chlorhydrique concentré ..... 30 cc
Eau ..... 20 cc

L'ester est chauffé à reflux avec de l'acide chlorhydrique dilué pendant 12 heures. On refroidit, essore le produit solide et on le dissout dans le carbonate de sodium. On filtre la solution et précipite l'acide par de l'acide chlorhydrique.

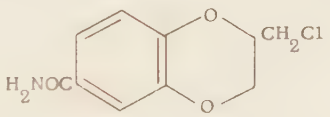
Après avoir essoré, lavé avec de l'eau et séché, on fait recristalliser dans l'alcool à 96° - F: 197° - 198°. Rdt: 98 %.

Analyse

pour $C_{10}H_9Cl\,O_4$ PM: 228,7

Calculé %	C:	52,53	- H:	3,97	- Cl: 15,51
Trouvé %		52,33		4,09	15,80

CHLOROMETHYL-2 CARBONAMIDO-6 BENZODIOXANNE-1,4 - XIV



Chlorométhyl-2 carboxy-6 benzodioxanne-1,4 ..... 2,3 g
Chlorure de thionyle ..... 2,4 g

On chauffe à reflux sur le bain-marie pendant 1 heure. On chasse l'excès de chlorure de thionyle et verse le résidu à froid dans 10 cc d'ammoniaque concentrée.

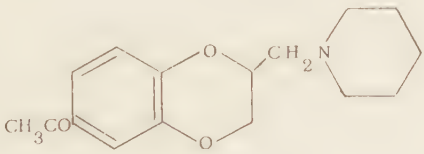
L'amide essoré est recristallisé dans l'alcool. F: 229° - 230°. - Rdt: 95 %.

Analyse

pour $C_{10}H_{10}Cl\,N\,O_3$ PM: 227,7

Calculé %	N:	6,15
Trouvé %		6,09

PIPERIDINOMETHYL-2 ACETYL-6 BENZODIOXANNE-1,4 - XIII



Le chlorure d'acide, préparé à partir de 2,3 g de chlorométhyl-2 carboxy-6 benzodioxanne-1,4 est dissous dans l'éther et traité par un excès de diazométhane dans l'éther. On laisse au repos jusqu'à fin du dégagement de l'azote.

L'acide iodhydrique concentré fraîchement distillé est ensuite ajouté peu à peu en agitant. La quantité d'acide iodhydrique est suffisante quand une nouvelle addition ne provoque plus de dégagement d'azote. Après une demi-heure de repos, on réduit l'iode libre formé pendant la réaction avec une solution de thiosulfate de sodium. On sépare la couche éthérée et sèche sur du sulfate de sodium.

On chasse l'éther et combine le résidu avec 2,5 g de la pipéridine en chauffant en tube scellé à 120° pendant 6 heures.

Le chlorhydrate de pipéridine est essoré et lavé avec de l'éther. La solution éthérée est lavée plusieurs fois avec de l'eau pour enlever l'excès de pipéridine. La base est extraite avec l'acide chlorhydrique 5 N, puis précipitée avec la soude concentrée et extraite à l'éther. On sèche et chasse l'éther; la base liquide obtenu est purifiée par distillation dans un tube à boules.

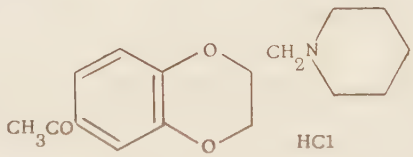
Eb/0,01 mm: 170° - Rdt: 75 %.

Analyse

pour $C_{16}H_{21}NO_3$ PM: 275,4

Calculé %	N:	5,02
Trouvé %		5,24

CHLORHYDRATE DE PIPERIDINOMETHYL-2 ACETYL-6 BENZODIOXANNE-1,4



La base est dissoute dans l'éther anhydre et le chlorhydrate est précipité avec de l'acide chlorhydrique gazeux sec.

On essore et fait recristalliser dans l'alcool à 96°. F: 201° - 203°.

Analyse

pour $C_{16}H_{22}ClNO_3$ PM: 311,8

Calculé %	Cl:	11,37
Trouvé %		11,47

CHLOROMETHYL-2 ACETYL (6 et 7) BENZODIOXANNE-1,4

Chlorométhylbenzodioxanne	80 g
Sulfure de Carbone	625 cc
Chlorure d'acétyle	32 g
Chlorure d'aluminium	52 g

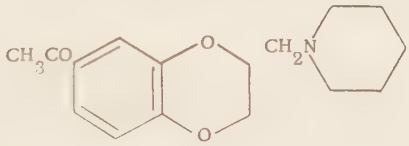
Le chlorométhylbenzodioxanne, le chlorure d'acétyle et le sulfure de carbone sont sont introduits dans un ballon de 1 litre à tubulures avec agitateur mécanique, réfrigérant à reflux et thermomètre.

On refroidit dans de la glace et ajoute le chlorure d'aluminium peu à peu. On agite encore longuement la solution rouge ainsi obtenue et laisse reposer la nuit.

Après avoir versé sur un mélange de glace + acide chlorhydrique et décanté la couche de sulfure de carbone, on extrait deux fois avec le sulfure de carbone, lave les extraits avec une solution de carbonate de sodium, sèche et chasse le solvant.

Le produit est distillé sous vide. Eb/10 mm: 205°- 208° - Rdt: 65 %. Huile incolore.

CHLORHYDRATE DE PIPERIDINOMETHYL-2 ACETYL-7 BENZODIOXANNE-1,4 - XV



Le mélange de chlorométhylacétylbenzodioxannes-1,4 obtenu par la réaction de Friedel-Crafts est chauffé avec de la pipéridine à 120° pendant 6 heures. La base est isolée à la manière habituelle. Eb/0,01 mm: 170° - Rdt: 80 % d'une base huileuse.

Analyse

pour $C_{16}H_{21}NO_3$ PM: 275,4

Calculé %	N:	5,09
Trouvé %		5,11

Le chlorhydrate est préparé en faisant passer un courant d'acide chlorhydrique gazeux dans la solution éthérée de la base. Après 6 recristallisations dans l'alcool à 96° le point de fusion monte de 180° à 234° et reste constant à 234° - 236°.

Analyse

pour $C_{16}H_{22}Cl\,NO_3$ PM: 311,8

Calculé %	Cl:	11,37
Trouvé %		11,27

Après avoir évaporé les eaux-mères de la première recristallation à sec, le résidu est recristallisé dans l'acétone. En répétant cette opération trois fois on arrive à obtenir un produit ayant un point de fusion stable de 201° - 203° et qui correspond à l'isomère-6 déjà obtenu précédemment.

Comme nous l'avons déjà signalé, notre choix s'est porté sur les chlorométhylbenzodioxannes acétylées, car ce groupe acétyle peut être facilement oxydé et nous permettre ainsi d'accéder à de nombreux dérivés nouveaux; de plus, comme nous l'avons signalé dans l'étude chimique de ce Chapitre, ce sont les carbonamidochlorométhyl-2 benzodioxannes qui nous ont permis d'effectuer la séparation des deux isomères de positions 6 et 7.

Oxydation de la fonction acétyle en fonction acide.

Comme dans le cas de l'hydroxyméthyl-2 acétyl-6 benzodioxanne-1,4, nous avons oxydé le groupement acétylé du mélange d'isomères obtenus par la réaction de Friedel et Crafts au moyen de l'hypobromite de sodium en milieu hydrodioxannique.

Le mélange d'acide obtenu est bien cristallisé et fond à 147° - 153° et ne peut être amené, même après de nombreuses recristallisations, dans des solvants variés, au-delà de 153°.

Ne pouvant pas séparer les deux acides isomères, nous avons cherché à effectuer la séparation sur d'autres dérivés. Ce sont les amides qui nous ont permis d'aboutir aux deux isomères purs.

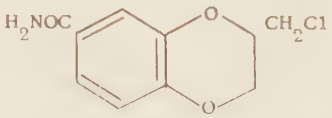
Après avoir préparé les chlorures d'acides au moyen du chlorure de thionyle, nous avons traité par l'ammoniaque le mélange des chlorures, ce qui nous a conduit au mélange d'amides ayant un point de fusion de 105° - 115°.

Séparation des amides.

Chlorométhyl-2 carbonamido (6 et 7) benzodioxanne-1,4	50 g
Acétone	400 cc
Alcool à 96°	200 cc

Le mélange d'amides, bien pulvérisé, est chauffé à reflux sur bain-marie pendant 1 heure avec l'acétone et l'alcool. Après refroidissement, on essore le produit non dissous et lave avec le même mélange d'acétone et d'alcool. Le produit obtenu a un point de fusion de 230° et est identique avec le chlorométhyl-2 carbonamido-6 benzodioxanne-1,4 décrit (page 35) - XIV.

Dans les eaux-mères se trouve son isomère, le chlorométhyl-2 carbonamido-7 benzodioxanne-1,4.



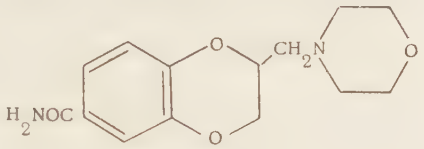
On chasse les solvants sous pression réduite. On fait recristalliser dans le benzène. Après 4 recristallisations le point de fusion est constant à 130° - 131°.

Analyse

pour $C_{10}H_{10}Cl\,NO_3$ PM: 227,7

Calculé %	N:	6,15	- Cl:	15,57
Trouvé %		6,09		15,50

MORPHOLINOMETHYL-2 CARBONAMIDO-6 BENZODIOXANNE-1,4



Chlorométhyl-2 carbonamido-6 benzodioxanne-1,4 (0,02 mol.).. 4,6 g
Morpholine 0,06 mol.) ..... 5,2 g

Le mélange est chauffé en tube scellé à 120° pendant la nuit.

On ajoute de l'éther. La base, peu soluble dans l'éther, précipite, mélangée avec le chlorhydrate de morpholine. On essore, lave avec l'éther, et dissout le produit dans l'acide chlorhydrique. On précipite la base avec de la soude diluée, essore et lavé avec de l'eau.

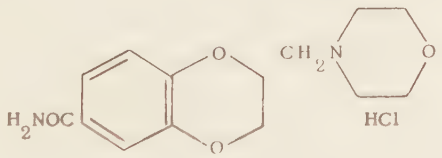
On recristallise la base séchée dans l'alcool à 96°. F: 173° - 175° - Rdt: 75 %.

Analyse

pour $C_{14}H_{18}N_2O_4$ PM: 278,3

Calculé %	C:	60,42	- H:	6,52
Trouvé %		60,20		6,48

Chlorhydrate.



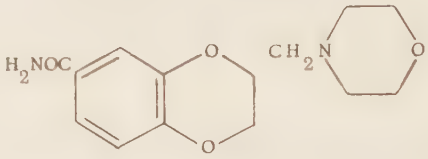
On dissout la base dans un mélange d'alcool absolu et de benzène et précipite le chlorhydrate avec l'éther chlorhydrique. Le chlorhydrate est essoré et séché dans le vide sur pentoxyde de phosphore; il recristallise dans l'alcool à 96°. F: 224° - 226°.

Analyse

pour $C_{14}H_{19}Cl\,N_2O_4$ PM: 314,8

Calculé %	Cl:	11,27
Trouvé %		11,24

MORPHOLINOMETHYL-2 CARBONAMIDO-7 BENZODIOXANNE-1,4.



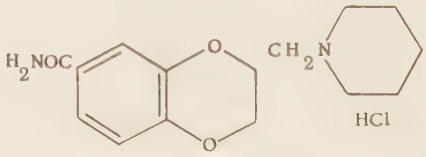
Préparation analogue à celle de l'isomère en 6 - F: 195° - 197°.

Analyse

pour $C_{14}H_{18}N_2O_4$ PM: 278,3

Calculé %	C:	60,42	- H:	6,52
Trouvé %		60,16		6,42

Chlorhydrate.



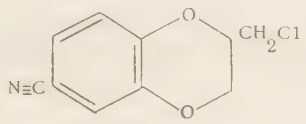
F : 240° décomp.

Analyse

pour $C_{14}H_{19}Cl\,N_2O_4$ PM: 314,8

Calculé %	Cl:	11,27
Trouvé %		10,97

CHLOROMETHYL-2 CYANO-6 BENZODIOXANNE-1,4.



Chlorométhyl-2 carbonamido-6 benzodioxanne-1,4 ..... 11,4 g
Oxychlorure de phosphore ..... 75 cc

On chauffe le mélange à reflux dans un bain d'huile à 120° pendant 2 heures. Après refroidissement on chasse l'excès d'oxychlorure de phosphore dans le vide. On traite le résidu avec de la glace et ajoute lentement une solution à 10 % de carbonate de sodium jusqu'à réaction alcaline. On extrait plusieurs fois à l'éther, lave les extraits éthérés avec de l'eau et sèche la solution sur du sulfate de sodium.

Après évaporation du solvant, il reste une huile jaune qui distille à 140° sous 0,01 mm dans un tube à boules. On obtient une huile incolore qui cristallise rapidement.

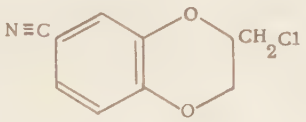
Le produit est recristallisé dans l'alcool à 96° et séché dans le vide sur de l'anhydride phosphorique. F: 72° - 73° - Rdt: 80 % - (produit recristallisé).

Analyse.

pour $C_{10}H_8Cl\,NO_2$ PM: 209,6

Calculé %	C:	57,29	- H:	3,94
Trouvé %		57,56		4,03

CHLOROMETHYL-2 CYANO-7 BENZODIOXANNE-1,4.



Préparation comme pour l'isomère en 6 - Eb/0,01 mm: 140°.
Recristallisé dans l'alcool F: 91° - 92°.

Analyse

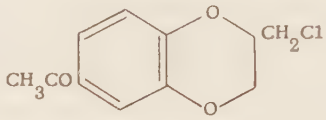
pour $C_{10}H_8Cl\,NO_2$ PM: 209,6

Calculé %	C:	57,29	- H:	3,94
Trouvé %		57,22		3,85

PRODUITS PREPARES A PARTIR DE NITRILES

1°. - Préparation d'une cétone aliphatique par réaction de Grignard.

CHLOROMETHYL-2 ACETYL-6 BENZODIOXANNE-1,4.



Magnésium	2,4	g
Iodure de méthyle	14,2	g
Chlorométhyl-2 cyano-6 benzodioxanne-1,4	10,5	g
Ether anhydre	50	cc
Benzène anhydre	100	cc

L'organomagnésien est préparé de la façon habituelle. On ajoute ensuite 50 cc de benzène et chasse l'éther. On refroidit, dissout le nitrile dans le benzène et ajoute cette solution au magnésien lentement et en agitant.

On laisse à légère ébullition pendant la nuit.

Le complexe est décomposé avec de la glace et de l'acide chlorhydrique 5 N. On chauffe encore une demi-heure à ébullition pour assurer une hydrolyse complète.

On sépare la couche benzénique, extrait à l'éther. Les solutions benzéniques et éthérées sont lavées avec de l'eau et séchées sur du sulfate de sodium.

On chasse les solvants et distille le résidu dans un tube à boules. Eb/0,01 mm: 150° - 160°. Rdt: 87 % d'une huile incolore qui cristallise.

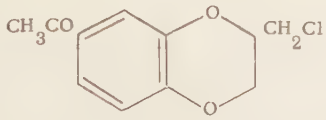
On fait recristalliser dans l'alcool - F: 65° - 66°.

Analyse

pour $C_{11}H_{11}ClO_3$

Calculé %	C:	58,28	- H:	4,89
Trouvé %		58,06		4,83

CHLOROMETHYL-2 ACETYL-7 BENZODIOXANNE-1,4.



Préparation identique à celle de l'isomère en 6. - Eb/0,01 mm: 150° - 160°.
Ce produit reste huileux.

Analyse

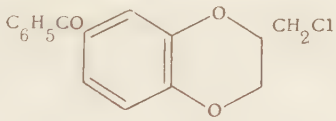
pour $C_{11}H_{11}Cl\,O_3$ PM: 226,7

Calculé %	C:	58,28	-	H:	4,89
Trouvé %		58,36			4,95

Nous avons préparé les deux chlorhydrates de pipéridinométhyl-2 acétyl (6 et 7) benzodioxanne-1,4 à partir de ces deux derniers produits, et les avons trouvés identiques à ceux mentionnés précédemment.

2°. - Préparation d'une cétone aromatique.

CHLOROMETHYL-2 BENZOYL-7 BENZODIOXANNE-1,4.



Chlorométhyl-2 cyano-7 benzodioxanne-1,4	4	g
Bromobenzène	6,7	g
Magnésium	1	g
Ether anhydre	20	cc
Benzène anhydre	50	cc

Le bromure de phénylmagnésium est préparé comme d'habitude dans l'éther. On ajoute 25 cc de benzène et chasse l'éther. Après refroidissement, on ajoute le chlorométhyl-2 cyano-7 benzodioxanne-1,4 dissous dans le reste du benzène et on chauffe à ébullition pendant la nuit.

Après avoir décomposé le complexe avec un mélange d'acide chlorhydrique et de glace, on chauffe une demi-heure à ébullition légère pour compléter l'hydrolyse du complexe.

On sépare, extrait avec le benzène, lave avec une solution de bicarbonate de sodium, sèche et chasse le solvant.

Le résidu est distillé dans un tube à boules. - Eb/0,05 mm: 185° - 190°.
Rdt: 85 % d'une huile rouge.

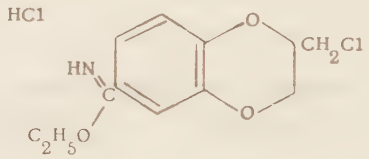
Analyse

pour $C_{16}H_{13}Cl\,O_3$ PM: 288,7

Calculé %	Cl:	12,40
Trouvé %		12,32

3°. - Préparation d'amidines.

CHLORHYDRATE DE CHLOROMETHYL-2 ETHYL-IMONOETHER-6 BENZODIOXANNE-1,4.



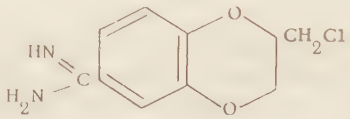
Chlorométhyl-2 cyano-6 benzodioxanne-1,4	6,3 g
Dioxanne anhydre (distillé sur sodium)	20 cc
Alcool absolu	1,4 g
Acide chlorhydrique gazeux	1,3 g

On dissout le nitrile chlorométhylé dans le dioxanne et on ajoute l'alcool. On refroidit dans de la glace et fait passer un courant d'acide chlorhydrique sec jusqu'à absorption de 1,3 g d'acide chlorhydrique.

On laisse dans la glacière pendant 3 - 4 jours. Après 12 - 14 heures, l'iminoéther commence à cristalliser. Au bout de quelques jours, on essore le produit, qui est lavé avec le dioxanne et l'éther anhydre et séché dans le vide.

Rdt: 75 %.

CHLOROMETHYL-2 AMIDINE-6 BENZODIOXANNE-1,4.



Le chlorhydrate de l'iminoéther s'est montré peu réactif car, après l'avoir laissé dans la glacière pendant la nuit avec un excès de NH_3 alcoolique, nous l'avons récupéré inaltéré.

La tranformation en amidine ne se fait qu'à température ordinaire.

Chlorhydrate de chlorométhyl-2 éthyl-iminoéther-6 benzodioxanne-1,4 ..... 5,8 g
Ammoniaque alcoolique (2 N) ..... 50 cc

On agite le chlorhydrate de l'iminoéther pulvérisé avec l'ammoniaque alcoolique et laisse à la température ordinaire pendant 24 heures. On ajoute 25 cc d'eau et chasse l'alcool dans le vide. La base solide est dissoute dans l'acide chlorhydrique et la solution chlorhydrique est lavée avec de l'éther. Dans la solution aqueuse chlorhydrique, la base est reprécipitée avec de la soude. Le produit solide est essoré, lavé avec l'eau et séché dans le vide sur de la potasse.

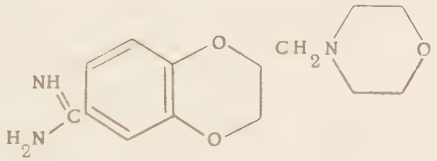
Recristallisation dans le benzène-éther de pétrole. F: 146° - 147°. - Rdt: 95 %.

Analyse

pour $C_{10}H_{11}Cl\,N_2O_2$ PM: 226,7

Calculé %	C:	52,98	- H:	4,89
Trouvé %		53,28		4,85

MORPHOLINOMETHYL-2 AMIDINE-6 BENZODIOXANNE-1,4



Chlorométhyl-2 amidine-6 benzodioxanne-1,4 ... 4,5 g
Morpholine ..... 5,2 g

Le mélange est chauffé en tube scellé à 120° pendant la nuit. On ajoute de l'éther, essore le chlorhydrate de morpholine et chasse l'éther et l'excès de la morpholine sous pression réduite. La base est dissoute dans l'acide chlorhydrique 5 N et la solution est filtrée. La base est précipitée et extraite avec de l'éther. On sèche sur du sulfate de sodium et chasse l'éther dans le vide.

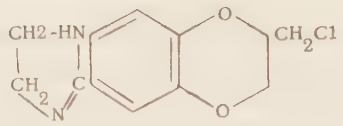
Rdt: 75 % d'une huile qui cristallise. La base est séchée dans le vide sur de la potasse et recristallisée dans le benzène. F: 176° - 178°.

Analyse

pour $C_{14}H_{19}N_3O_3$ PM: 277,3

Calculé %	C:	60,63	- H:	6,90
Trouvé %		60,70		6,70

CHLOROMETHYL-2 (4', 5'-DIHYDRO) GLYOXALINE-6 BENZODIOXANNE-1,4



Chlorhydrate de chlorométhyl-2 éthyl-iminoéther-6 benzodioxanne-1,4 ...	5,8	g
Ethylène-diamine	2,4	g
Alcool absolu	25	cc

Le chlorhydrate de l'iminoéther dissous dans l'alcool absolu est agité avec de l'éthylène-diamine. Quand tout est dissous, on voit que le dichlorhydrate de l'éthylène-diamine commence à cristalliser. On laisse à température ordinaire pendant 24 heures. A ce moment, on ajoute de l'eau et chasse l'alcool sous pression réduite. La dihydroglyoxaline insoluble dans l'eau précipite. On essore. On dissout la base dans l'acide chlorhydrique, filtre la solution et reprécipite la base avec de la soude. La base solide est recristallisée dans l'alcool à 96°.

Rdt: 90 % - F: 166° - 168°.

Analyse

pour $C_{12}H_{13}Cl\,N_2O_2$

Calculé %	N:	11,09
Trouvé %		11,08

CHLORHYDRATE DE CHLOROMETHYL-2 (4', 5'-DIHYDRO) GLYOXALINE-6 BENZO-DIOXANNE-1,4.

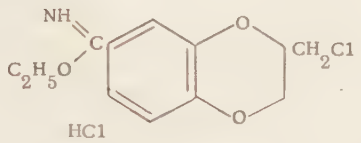
Le chlorhydrate est préparé dans l'éther anhydre avec l'acide chlorhydrique gazeux. Recristallisé dans l'alcool à 96°, il fond à 213° - 215°.

Analyse

pour $C_{12}H_{14}Cl_2N_2O_2$ PM: 289,2

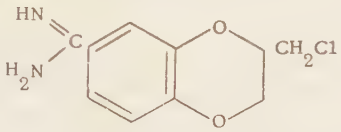
Calculé %	Cl:	12,26
Trouvé %		12,11

CHLORHYDRATE DE CHLOROMETHYL-2 ETHYL-IMINOETHER-7 BENZODIOXANNE-1,4.



La préparation et le rendement sont les mêmes que pour l'isomère en 6.

CHLOROMETHYL-2 AMIDINE-7 BENZODIOXANNE-1,4.



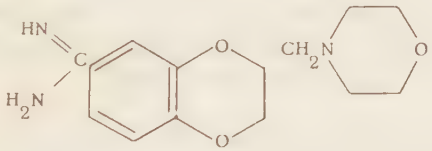
Préparation analogue à celle de l'isomère en 6.
Recristallisé dans le benzène F: 116° - 117°.

Analyse

pour $C_{10}H_{11}Cl\,N_2O_2$ PM: 226,7

Calculé %	C:	52,98	-	H:	4,89
Trouvé %		53,28			4,85

MORPHOLINOMETHYL-2 AMIDINE-7 BENZODIOXANNE-1,4.



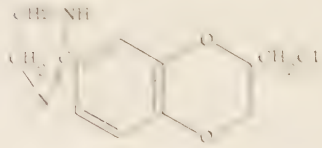
Préparation analogue à celle de l'isomère en 6.
Recristallisé dans l'alcool F: 196° - 198°.

Analyse

pour $C_{14}H_{19}N_3O_3$

Calculé %	C:	60,63	-	H:	6,90
Trouvé %		60,70			6,69

CHLOROMETHYL-2 (1', 5'-DIHYDRO) GLYOXALINE-7 BENZODIOXANNE-1,4.



La préparation est semblable à celle de l'isomère en 6 mais la base est ici liquide. La base est extraite avec de l'éther, on sèche et chasse l'éther. On reprend avec de l'éther anhydre et prépare le chlorhydrate.

On fait recristalliser dans l'alcool F: 223° - 225°.

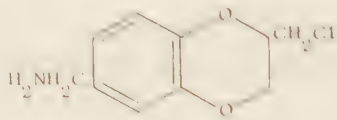
Analyse

pour $C_{12}H_{14}Cl_2N_2O_2$ PM: 289,2

Calculé %	Cl:	12,26
Trouvé %		12,31

4°. - Réduction de nitriles en amines primaires.

CHLOROMETHYL-2 AMINOMETHYL-6 BENZODIOXANNE-1,4.



Nous avons réduit le nitrile chlorométhylé au moyen de l'hydrure de lithium-aluminium suivant le méthode de Amundsen et Nelson (18), mais nous avons détruit le complexe obtenu par de l'acide chlorhydrique au lieu de la soude.

Chlorométhyl-2 cyano-6 benzodioxanne-1,4 (0,02 mol.)	4,2	g
Solution éthérée de l'hydrure de lithium-aluminium (0,022 mol.) ...	22	cc
Ether anhydre	50	cc
Acide chlorhydrique 2 N	50	cc

On place dans un ballon à trois tubulures, muni d'un agitateur mécanique, d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant à reflux, la solution d'hydrure de lithium-aluminium.

On refroidit avec de la glace et on dissout le nitrile chloré dans l'éther à chaud, car il est peu soluble dans l'éther et il faut opérer assez vite pour éviter sa cristallisation. Quand tout est ajouté à l'hydrure de lithium-aluminium, on agite encore une demi-heure, puis on ajoute l'acide chlorhydrique goutte à goutte pour décomposer l'excès d'hydrure de lithium-aluminium.

Dans la couche acide séparée, on précipite la base avec la soude, on extrait avec l'éther, sèche sur du sulfate de sodium et chasse l'éther.

Rdt: 77 % d'une huile incolore.

CHLORHYDRATE DE CHLOROMETHYL-2 AMINOMETHYL-6 BENZODIOXANNE-1,4.

La base est dissoute dans l'éther et le chlorhydrate est précipité avec l'éther chlorhydrique.

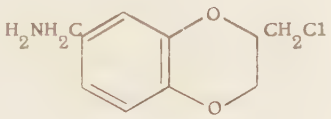
On fait recristalliser dans l'alcool à 96°. F: 207° - 208°.

Analyse

pour $C_{10}H_{13}Cl_2NO_2$ PM: 213,7

Caloulé %	Cl:	28,35
Trouvé		28,29

CHLOROMETHYL-2 AMINOMETHYL-7 BENZODIOXANNE-1,4.



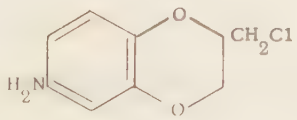
Préparation de la base et du chlorhydrate identique à celle de l'isomère en 6.
Chlorhydrate, recristallisé dans l'alcool, F: 205° - 206°.

Analyse

pour $C_{10}H_{13}Cl_2NO_2$ PM: 213,7

Calculé %	C:	48,01	- H:	5,24	- Cl:	28,35
Trouvé %		48,20		5,39		28,23

DEGRADATION DE HOFMANN ET OBTENTION DU CHLOROMETHYL-2 AMINO-6 BENZODIOXANNE-1,4.



Chlorométhyl-2 carbonamido-6 benzodioxanne-1,4	12,6	g
Solution d'hypochlorite de sodium 0,5 N	140	cc
Soude 50 %	50	cc

Les solutions d'hypochlorite et de soude étant introduites dans un ballon muni d'un agitateur mécanique. On refroidit à 0° et ajoute l'amide. Après avoir chauffé lentement de manière à atteindre 70° en 1 heure, on maintient à cette température pendant encore une heure. Puis on refroidit et détruit l'excès d'hypobromite avec une solution de bisulfite de sodium.

On acidifie par de l'acide chlorhydrique et on essore l'amide qui n'est pas entré en réaction. Dans le filtrat, la base est précipitée par de la soude et extraite à l'éther. On sèche sur du sulfate de sodium, chasse l'éther et purifie par distillation dans un tube à boules. Eb/0,05 mm: 115° - 120°. Rdt: 45 % d'une huile incolore.

Chlorhydrate.

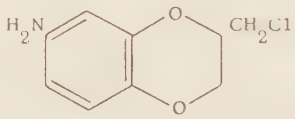
On fait passer un courant d'acide chlorhydrique gazeux dans la solution éthérée de l'amine et on fait recristalliser dans l'alcool. F: 220° décomp.

Analyse

pour $C_9H_{11}Cl_2NO_2$ PM: 236,1

Calculé %	C:	45,78	- H:	4,70
Trouvé		45,89		4,53

CHLOROMETHYL-2 AMINO-7 BENZODIOXANNE-1,4.



Préparation identique à celle de l'isomère en 6.
La base est une huile incolore. Eb/0,05 mm: 115° - 120°.

Analyse

pour $C_9H_{10}Cl\,NO_2$ PM: 199,6

Calculé %	C:	54,16	- H:	5,05
Trouvé		53,98		5,04

Le chlorhydrate est hygroscopique et difficile à recristalliser. On a préparé le picrate. Recristallisé dans l'eau F: 151° - 153°.

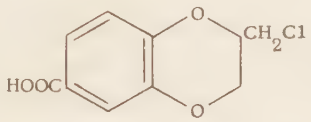
Analyse

pour $C_{15}H_{13}Cl\,N_4O_9$ PM: 428,8

Calculé %	C: 42,03	-	H:	3,06
Trouvé %	42,17			3,17

Saponification de l'amide:

CHLOROMETHYL-2 CARBOXY-6 BENZODIOXANNE-1,4.



Chlorométhyl-2 carbonamido-6 benzodioxanne-1,4	4,6	g
Acide sulfurique 90 %	20	cc
Nitrite de sodium	1,8	g
Eau	5	cc

On dissout l'amide dans l'acide sulfurique dans un ballon à trois tubulures muni d'un agitateur, en refroidissant avec de la glace. On ajoute le nitrite de sodium, dissous dans l'eau, par un tube capillaire qui plonge dans la solution. La température ne doit pas dépasser 30°. On chauffe ensuite au bain-marie jusqu'à fin du dégagement gazeux. On laisse refroidir, verse la solution sur 100 g de glace et laisse dans la glacière pendant la nuit. L'acide est essoré, dissous dans une solution à 5 % de carbonate de sodium, la solution est filtrée et l'acide est précipité par l'acide chlorhydrique.

Rdt: 90 %

L'acide est recristallisé dans l'alcool à 96°. F: 197° - 198°.

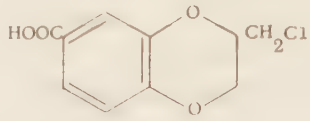
Analyse

pour $C_{10}H_9Cl\,O_4$ PM: 228,7

Calculé %	C: 52,53	-	H: 3,97	-	Cl:	15,51
Trouvé %	52,33		4,09			15,80

L'acide est identique à celui obtenu par la synthèse ne conduisant qu'à l'isomère en 6 décrit précédemment.

CHLOROMETHYL-2 CARBOXY-7 BENZODIOXANNE-1,4.



Préparé par saponification du chlorométhyl-2 carbonamido-7 benzodioxanne-1,4 par une méthode analogue à celle décrite pour son isomère en 6.

L'acide obtenu, recristallisé dans l'alcool, a un point de fusion de 179° - 181°.

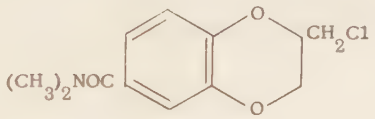
Analyse

pour $C_{10}H_9ClO_4$

Calculé %	C:	52,53	-	H:	3,97	-	Cl:	15,51
Trouvé %		52,47			4,03			15,80

PRODUITS PREPARES A PARTIR DES CHLORURES D'ACIDES

CHLOROMETHYL-2 (N, N-DIMETHYL) CARBONAMIDO-6 BENZODIOXANNE-1, 4



Chlorure d'acide préparé à partir de chlorométhyl-2 carboxy-6 benzodioxanne-1, 4.	5 g
Benzène anhydre	10 cc
Solution benzénique de diméthylamine à 33 %	10 cc

On refroidit la solution de diméthylamine dans de la glace et on ajoute goutte à goutte en agitant le chlorure d'acide dissous dans le benzène. On laisse le mélange à la température ordinaire pendant la nuit.

Les cristaux de chlorhydrate de diméthylamine sont essorés, et le solvant est chassé sur le bain-marie dans le vide.

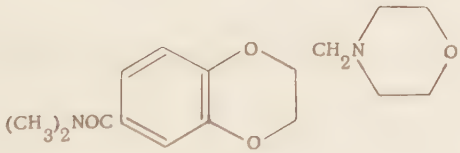
Il reste une huile jaune qui cristallise. Recristalliser dans l'alcool à 96°, F: 64° - 65°.
- Rdt: 95 %.

Analyse

pour $C_{12}H_{14}ClNO_3$ PM: 255, 7

Calculé %	N:	5, 48
Trouvé %		5, 28

MORPHOLINOMETHYL-2 (N, N-DIMETHYL) CARBONAMIDO-6 BENZODIOXANNE-1, 4.



Chlorométhyl-2 (N, N-diméthyl) carbonamido-6 benzodioxanne-1, 4 .. 5, 1 g
Morpholine ..... 5, 2 g

Après chauffage en tube scellé à 120° pendant la nuit, on essore le chlorhydrate de morpholine et le lave à l'éther. On chasse l'éther et l'excès de morpholine dans le vide. Le résidu est dissous dans l'acide chlorhydrique 2 N et la solution chlorhydrique est extraite avec de l'éther pour enlever les matières non basiques. La base est précipitée avec de la soude et extraite à l'éther. La solution éthérée est séchée sur du sulfate de sodium et évaporée.

La base est purifiée par distillation dans un tube à boules.

Eb/0, 005 mm: 185° - 190°. Huile jaunâtre.

Analyse

pour $C_{16}H_{22}N_2O_4$ PM: 306, 4

Calculé % N: 9, 15
Trouvé % 9, 24

Chlorhydrate.

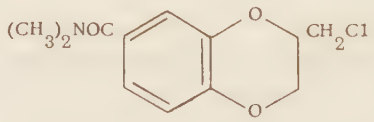
Hygroscopique - Recristallisé dans le mélange alcool + benzène F: 210° - 212°.

Analyse

pour $C_{16}H_{22}Cl\,N_2O_4$ PM: 342, 8

Calculé % Cl: 10, 34
Trouvé % 10, 29

CHLOROMETHYL-2 (N, N-DIMETHYL) CARBONAMIDO-7 BENZODIOXANNE-1, 4.



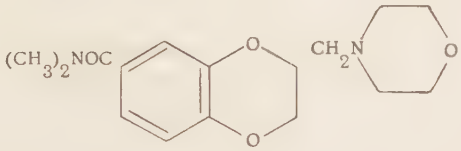
Préparation analogue à celle de l'isomère en 6. Le produit obtenu est huileux.

Analyse

pour $C_{12}H_{14}Cl\,NO_3$ PM: 255, 7

Calculé % N: 5, 48
Trouvé % 5, 22

MORPHOLINOMETHYL-2 (N, N-DIMETHYL) CARBONAMIDO-7 BENZODIOXANNE-1, 4.



La base est une huile. Eb/0, 005 mm: 185° - 190°.

Analyse

pour $C_{16}H_{22}N_2O_4$ PM: 306, 4

Calculé %	N:	9, 15
Trouvé %		9, 34

Chlorhydrate

Recristallisé dans l'alcool F: 225° - 227° (décomp. faible).

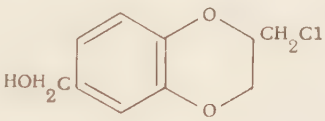
Analyse

pour $C_{16}H_{22}Cl\,N_2O_4$ PM: 342, 8

Calculé %	Cl:	10, 34
Trouvé		10, 20

Réduction du chlorure d'acide en alcool primaire.

CHLOROMETHYL-2 HYDROXYMETHYL-6 BENZODIOXANNE-1, 4.



Le chlorure d'acide a été réduit en alcool primaire au moyen de l'hydrure de lithium-aluminium, suivant la méthode de Nystrom et Brown (19).

Chlorure de l'acide chlorométhyl-2 benzodioxanne-1, 4 carbonique-6 ..	4, 9	g
Solution éthérée d'hydrure de lithium-aluminium (1 mol.)	12	cc
Ether anhydre	50	cc
Acide sulfurique à 5 %	50	cc

Dans un ballon à trois tubulures, muni d'un agitateur mécanique, avec joint à mercure, d'un ampoule à brome et d'un réfrigérant à reflux, on verse la solution d'hydrure de lithium-aluminium. On ajoute le chlorure d'acide, dissous dans l'éther, à une vitesse suffisante pour maintenir l'éther à légère ébullition. Agiter encore une demi-heure. Après la fin de l'addition décomposer l'excès d'hydure de lithium-aluminium avec quelques gouttes d'eau et ajouter lentement de l'acide sulfurique en refroidissant le ballon dans de la glace.

On sépare la couche éthérée, lave avec de la soude et de l'eau et sèche sur du sulfate de sodium.

Après avoir chassé l'éther, il reste une huile qui est purifiée par distillation dans un tube à boules. Eb/0,05 mm: 155° - 160°.

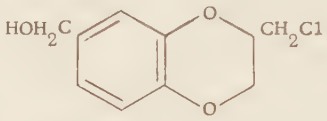
Rdt: 92 % d'une huile incolore.

Analyse

pour $C_{10}H_{11}Cl\,O_3$ PM: 214,7

Calculé %	Cl:	16,51
Trouvé		16,34

CHLOROMETHYL-2 HYDROXYMETHYL-7 BENZODIOXANNE-1,4.



Préparé comme l'isomère en 6.

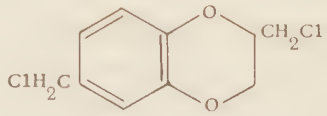
L'alcool est huileux. Eb/0,05 mm: 155° - 160°.

Analyse

pour $C_{10}H_{11}Cl\,O_3$ PM: 214,7

Calculé %	Cl:	16,51
Trouvé %		16,35

BIS-(CHLOROMETHYL)-2,6 BENZODIOXANNE-1,4



Chlorométhyl-2 hydroxyméthyl-6 benzodioxanne-1,4 ... 6,4 g
Pyridine anhydre ..... 2,6 g
Chlorure de thionyle ..... 3,9 g

L'alcool est dissous dans la pyridine, on refroidit dans de la glace et ajoute goutte à goutte le chlorure de thionyle. Après 4 heures de chauffage à reflux sur le bain-marie, on refroidit, ajoute de l'eau et extrait à l'éther. La solution éthérée est lavée avec une solution de bicarbonate de sodium, puis avec de l'eau et séchée sur du sulfate de sodium. On chasse l'éther. Il reste une huile qu'on purifie par distillation dans un tube à boules. Eb/0,07 mm: 115° - 120°.

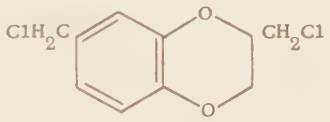
Rdt: 80 %. On obtient une huile qui cristallise lentement.
Recristallisé dans l'alcool le produit fond à 47° - 48°.

Analyse

pour $C_{10}H_{10}Cl_2O_2$ PM: 233,1

Calculé % Cl: 30,42
Trouvé % 30,38.

BIS- (CHLOROMETHYL)-2,7 BENZODIOXANNE-1,4.



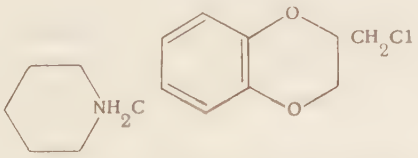
Préparé comme l'isomère en 2,6. Eb/0,02 mm: 115° - 120°.
On obtient une huile qui cristallise. Recristallisée dans l'alcool, elle fond à 51° - 52°.

Analyse

pour $C_{10}H_{10}Cl_2O_2$ PM: 233,1

Calculé % Cl: 30,42
Trouvé % 30,26

CHLOROMETHYL-2 PIPERIDINOMETHYL-6 BENZODIOXANNE-1,4.



Bis-(chlorométhyl)-2,6 benzodioxanne-1,4 ..... 4,7 g
Ether anhydre ..... 50 cc
Pipéridine ..... 3,6 g

Après avoir dissous dans l'éther le dichlorométhylé et la pipéridine, on mélange les deux solutions. Après quelques minutes, le chlorhydrate de pipéridine commence à se précipiter. On abandonne à la température ordinaire pendant 4 jours, puis on essore le chlorhydrate de la pipéridine (on en recueille 2,4 g - Rendement théorique). On extrait la base avec l'acide chlorhydrique 5 N, la reprécipite par de la soude et on l'extrait à l'éther. On sèche sur du sulfate de sodium et chasse l'éther. On purifie par distillation dans un tube à boules. Eb/0,01 mm: 150°.

Rdt: 98 % d'une huile incolore.

CHLORHYDRATE DE CHLOROMETHYL-2 PIPERIDINOMETHYL-6 BENZODIOXANNE-1,4.

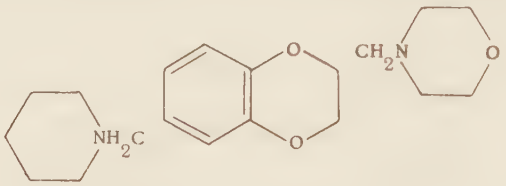
La base est dissoute dans l'éther anhydre et le chlorhydrate est précipité par de l'éther chlorhydrique. On essore, sèche dans le vide et on fait recristalliser dans l'alcool absolu. F: 186° - 187°.

Analyse

pour $C_{15}H_{21}Cl_2NO_2$ PM: 318,3

Calculé %	C:	56,61	- H:	6,65
Trouvé %		56,74		6,61

MORPHOLINOMETHYL-2 PIPERIDINOMETHYL-6 BENZODIOXANNE-1,4.



Chlorométhyl-2 pipéridinométhyl-6 benzodioxanne-1,4 ... 5,6 g
Morpholine ..... 5,2 g

Le mélange est chauffé en tube scellé à 120° pendant la nuit. On ajoute de l'éther et essore le chlorhydrate de morpholine. Après avoir chassé l'éther et l'excès de morpholine sous pression réduite, on reprend la base dans l'acide chlorhydrique 5 N et on la précipite avec de la soude. La base est extraite avec de l'éther et la solution éthérée est séchée sur du sulfate de sodium.

On chasse l'éther et distille la base dans un tube à boules. Eb/0,05 mm: 180° - 185°.

Rdt: 80 % d'une huile.

Analyse

pour $C_{19}H_{28}N_2O_3$ PM: 332,5

Calculé %	N:	8,43
Trouvé %		8,49

DICHLORHYDRATE DE MORPHOLINOMETHYL-2 PIPERIDINOMETHYL-6 BENZODIOXANNE-1,4.

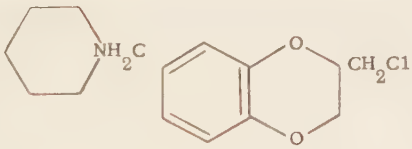
La base est dissoute dans l'éther et le dichlorhydrate est précipité par de l'acide chlorhydrique gazeux. On essore, sèche dans le vide et on fait recristalliser dans l'alcool à 96°.
F: 280° - 285° (décomp.).

Analyse

pour $C_{19}H_{30}Cl_2N_2O_3$ PM: 405,4

Calculé %	Cl:	17,49
Trouvé %		17,61

CHLOROMETHYL-2 PIPERIDINOMETHYL-7 BENZODIOXANNE-1,4.



Préparé comme l'isomère en 6.
La base est une huile Eb/0,01 mm: 150°.

Chlorhydrate.

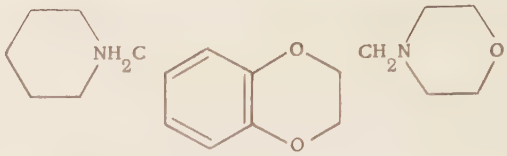
Recristallisé dans l'alcool absolu. F: 214° - 216°.

Analyse

pour $C_{15}H_{21}Cl_2NO_2$ PM: 318,3

Calculé %	C:	56,61	- H:	6,65
Trouvé %		56,70		6,73

MORPHOLINOMETHYL-2 PIPERIDINOMETHYL-7 BENZODIOXANNE-1,4.



La base est huileuse. Eb/0,05 mm: 180° - 185°.

Analyse

pour $C_{19}H_{28}N_2O_3$ PM: 332,5

Calculé %	N:	8,43
Trouvé %		8,27

Dichlorhydrate.

Hygroscopique - Recristallisé dans l'alcool absolu - F: 213° - 215° (décomp.).

Analyse

pour $C_{19}H_{30}Cl_2N_2O_3$ PM: 405,4

Calculé %	Cl:	17,49
Trouvé %		17,23

CHLOROMETHYLATION DU CHLOROMETHYL-2 BENZODIOXANNE-1,4.

Vérification de la constitution.

Chlorométhyl-2 benzodioxanne-1,4	25	g
Acide acétique cristallisable	16,5	g
Ether chlorométhylique	17	g

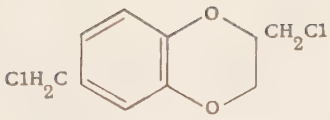
Après avoir chauffé ce mélange à reflux dans un bain d'eau à 50° pendant 15 heures, on ajoute de l'eau et on extrait à l'éther. La solution éthérée est lavée avec une solution de bicarbonate de sodium et séchée. On chasse l'éther et on distille le résidu sous vide.

50 % de la matière première sont récupérés, puis 40 % d'un produit qui distille à Eb/0,5 mm: 140° - 150°.

Analyse

pour $C_{10}H_{10}Cl_2O_2$ PM: 233,1

Calculé %	Cl:	30,42	-
Trouvé %		30,22	

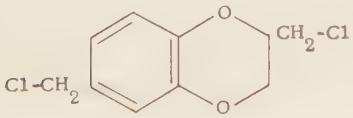


Le produit obtenu est resté huileux. Nous l'avons fait réagir avec la pipéridine à froid comme décrit auparavant (page 58).

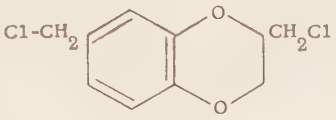
Nous avons fait recristalliser le mélange des chlorhydrates obtenus dans l'alcool absolu. Après trois recristallisations nous avons isolé un produit à point de fusion constant F: 214° - 216°, qui correspond au chlorhydrate du chlorméthyl-2 pipéridinométhyl-7 benzodioxanne-1,4. A partir des eaux-mères, nous n'avons pu recueillir l'isomère de position 2 - 6. Nous avons donc chassé l'alcool et fait réagir le résidu avec la morpholine, en tube scellé à 120°.

Après avoir opéré comme nous l'avons décrit page 58 nous avons, après une seule recristallisation obtenu un produit fondant à 280° - 285° (avec décomposition), ce qui correspond au dichlorhydrate de morpholino méthyl-2 pipéridinométhyl-6 benzodioxanne-1,4.

Donc, la chlorométhylation directe du chlorométhyl-2 benzodioxanne-1,4, nous a permis d'obtenir les deux dichlorométhylés isomères.

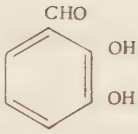


et



CHAPITRE II

DIHYDROXY-2, 3 BENZALDEHYDE



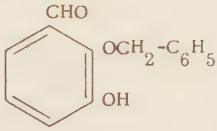
Orthovanilline	50	g
Acide acétique glacial	150	cc
Acide bromhydrique 48 %	57	cc
Oxyde de plomb	30	g

L'orthovanilline et l'acide acétique sont placés dans un ballon de 1 litre à trois tubulures, muni d'un réfrigérant à reflux et d'une ampoule à brome. On chauffe dans un bain d'huile à 135° - 140°, on ajoute 28 cc d'acide bromhydrique en 20 minutes et le reste en une heure et demie, puis on chauffe encore une heure.

Après refroidissement, on ajoute 50 cc d'acide acétique, puis l'oxyde de plomb, dissous dans l'acide acétique. On essore et lave avec l'acide acétique.

L'acide acétique est chassé sous vide (au-dessous de 50°) et le résidu est fractionné dans le vide. Eb/12 mm: 100° - 130°. Rdt: 45 - 50 %. Recristallisé dans le benzène F: 108°.

BENZYLOXY-2 HYDROXY-3 BENZALDEHYDE - I



Dihydroxy-2, 3 benzaldéhyde ...	23	g
Chlorure de benzyle	24,2	g
Alcool à 96°	265	cc
Potasse	9,7	g
Alcool méthylique	35	cc
Eau	35	cc

L'aldéhyde, le chlorure de benzyle et l'alcool sont introduits dans un ballon, muni d'un réfrigérant à reflux et d'une ampoule à brome. Après avoir chauffé à légère ébullition, on ajoute en 1 h. 30 la potasse dissoute dans l'eau et le méthanol, puis on reprend par de l'eau pour dissoudre le chlorure de potassium précipité pendant la réaction et on chasse les solvants sous pression réduite. Le résidu acidifié avec de l'acide chlorhydrique, est extrait avec l'éther.

On sépare ensuite les produits phénoliques qui se trouvent dans l'éther avec de la soude normale.

(Quand on évapore l'éther, on trouve 10 - 15 % de dibenzyloxy-2, 3 benzaldéhyde, F: 92 - 93° après recristallisation dans le benzène).

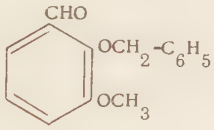
L'extrait phénolique est acidifié et extrait à l'éther, la solution éthérée est séchée sur du sulfate de sodium, on chasse l'éther et on distille. Eb/0,1 mm: 170° - 180°. Rdt: 60 % de cristaux jaunes - Après recristallisation dans le benzène F: 90 - 91°.

Analyse

pour $C_{14}H_{12}O_3$ PM: 228,3

Calculé %	C:	73,65	- H:	5,30
Trouvé %		73,32		5,25

BENZYLOXY-2 METHOXY-3 BENZALDEHYDE



Benzyloxy-2 hydroxy-3 benzaldéhyde ...	2 g
Sulfate de méthyle	4 g
Soude 30 %	5 cc

Après avoir dissous l'aldéhyde dans la soude, on y ajoute 2 g de sulfate de méthyle, puis on agite et chauffe sur le bain-marie; on ajoute alors le reste du sulfate de méthyle en ayant soin que la solution reste alcaline.

Après acidification, on extrait avec de l'éther, sèche et chasse le solvant, puis on distille dans un tube à boules. Eb/0,05 mm: 150° - 160°.

On obtient une huile incolore qui cristallise lentement F: 44° - 45° qui correspond au point de fusion donné dans la littérature.

Dinitrophénylhydrazone de benzyloxy-2 méthoxy-3 benzaldéhyde.

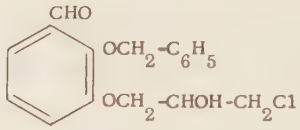
Recristallisée dans le méthanol: F: 164° - 167°.

Analyse

pour $C_{21}H_{18}N_4O_6$ PM: 422,4

Calculé %	C:	59,70	- H:	4,29	- N:	13,26
Trouvé %		59,50		4,39		12,97

BENZYLOXY-2 (CHLORO-3' HYDROXY-2' PROPYL)OXY-3 BENZALDEHYDE - II



Benzyloxy-2 hydroxy-3 benzaldéhyde .... 11,4 g
Epichlorhydrine ..... 13,8 g
Pipéridine ..... 0,1 cc

Après 6 heures de chauffage au bain-marie, on chasse l'excès d'épichlorhydrine sous pression réduite. On dilue le résidu avec son volume de chloroforme et on ajoute de l'acide chlorhydrique concentré pour décomposer l'époxyde qui pourrait se trouver mêlé à la chlorhydrine, puis on laisse en contact pendant la nuit.

La solution chloroformique est lavée avec de l'eau et séchée sur du sulfate de sodium. On purifie par distillation dans un tube à boules. Eb/0,01 mm: 205° - 215°.

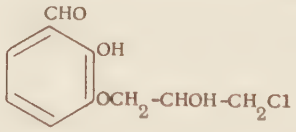
Rdt: 60 % d'une huile incolore qui cristallise. Cristallisation dans l'alcool. F: 85°-86°.

Analyse

pour $C_{17}H_{17}Cl\,O_4$ PM: 320,8

Calculé %	C:	63,65	- H:	5,34	- Cl:	11,05
Trouvé %		64,01		5,18		11,14

HYDROXY-2 (CHLORO-3' HYDROXY-2' PROPYL)OXY-3 BENZALDEHYDE - III



Benzyloxy-2 (chloro-3' hydroxy-2' propyl)oxy-3 benzaldéhyde ... 10 g
Acide acétique glacial ..... 175 cc
Acide chlorhydrique concentré ..... 93 cc

Le mélange est chauffé au bain-marie pendant 2 h. 30.

Les acides sont chassés sous pression réduite. On reprend plusieurs fois avec de l'alcool et évapore à sec. On purifie par distillation dans un tube à boules. Eb/0,04 mm: 170°-180°.

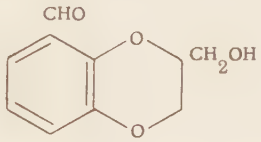
Rdt: 50 % d'une huile rouge qui cristallise - Recristalliser dans l'alcool F: 67° - 68°.

Analyse

pour $C_{10}H_{11}Cl\,O_4$ PM: 230,7

Calculé %	C:	52,06	- H:	4,81	- Cl:	15,37
Trouvé %		52,16		5,06		15,20

HYDROXYMETHYL-2 FORMYL-8 BENZODIOXANNE-1,4 - IV



Hydroxy-2 (chloro-3' hydroxy-2' propyl)oxy-3 benzaldéhyde ..... 5,8 g
Potasse ..... 2,8 g
Eau ..... 50 cc

Le produit est dissous dans la potasse et abandonné pendant la nuit. On extrait l'huile avec de l'acétate d'éthyle et on lave la solution avec de la soude normale.

On sèche sur du sulfate de sodium et chasse le solvant. On distille dans un tube à boules. Eb/0,05 mm: 170° - 180°.

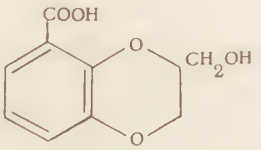
Rdt: 80 % d'une huile incolore.

Analyse

pour $C_{10}H_{10}O_4$ PM: 194,2

Calculé %	C:	61,84	- H:	5,19
Trouvé %		61,92		5,42

HYDROXYMETHYL-2 CARBOXY-8 BENZODIOXANNE-1,4 - V



Nitrate d'argent	17	g
Soude	4,4	g
Hydroxyméthyl-2 formyl-8 benzodioxanne-1,4	19,4	g
Soude	10	g

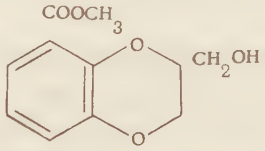
Le nitrate d'argent est dissous dans 100 cc d'eau et l'oxyde d'argent est précipité avec une solution de 4,4 g de soude dans 40 cc d'eau. On l'essore et lave avec de l'eau.

L'oxyde d'argent est placé dans un ballon de un litre, muni d'un agitateur mécanique; on lui ajoute 200 cc d'eau et 10 g de soude.

On chauffe à 55° et ajoute l'hydroxyméthyl-2 formyl-8 benzodioxanne-1,4. La température monte et de l'argent métallique précipite. On agite encore pendant 10' minutes, on filtre et lave l'argent précipité avec de l'eau chaude, puis on ajoute de l'acide chlorhydrique qui précipite l'acide à l'état huileux.

Rdt: 50 % d'une huile brune.

HYDROXYMETHYL-2 CARBOMETHOXY-8 BENZODIOXANNE-1,4.



Un excès de diazométhane dissous dans l'éther est ajouté à l'hydroxyméthyl-2 carboxy-8 benzodioxanne-1,4. On agite et laisse reposer pendant la nuit.

La solution éthérée est lavée avec une solution de carbonate de sodium et séchée sur du sulfate de sodium.

L'éther est chassé et le résidu est distillé dans un tube à boules. Eb/0,05 mm: 160° - 170°.

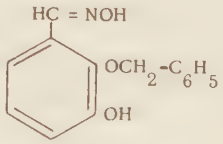
Rdt: 90 % d'une huile incolore.

Analyse

pour $C_{11}H_{12}O_5$ PM: 224,2

Calculé %	C:	58,92	- H:	5,40
Trouvé %		58,84		5,42

BENZYLOXY-2 HYDROXY-3 BENZALDOXIME - VI



Benzyloxy-2 hydroxy-3 benzaldéhyde ...	10	g
Soude 2 N	25	cc
Chlorhydrate d'hydroxylamine	3,5	g
Eau	10	cc

Au benzyloxy-2 hydroxy-3 benzaldéhyde dissous dans la soude, on ajoute une solution de chlorhydrate de l'hydroxylamine dans l'eau.

Après 3 heures de contact à la température ordinaire en agitant de temps en temps, on ajoute de l'acide chlorhydrique jusqu'à réaction acide (pH 4) et on extrait avec de l'éther. On sèche sur du sulfate de sodium et chasse l'éther.

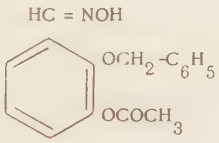
Rendement presque théorique d'un produit cristallisé. Recristallisation dans le toluène F: 122° - 123°.

Analyse

pour $C_{14}H_{13}NO_3$ PM: 243,3

Calculé %	C:	69,11	- H:	5,39	- N:	5,76
Trouvé %		69,28		5,30		5,88

BENZYLOXY-2 ACETOXY-3 BENZALDOXIME - VII



Benzyloxy-2 hydroxy-3 benzaldoxime ..	1	g
Anhydride acétique	5	cc

Le mélange est agité. L'aldoxime passe en solution et le produit acétylé cristallise après quelques minutes.

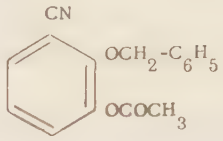
On essore, lave avec de l'acide acétique, sèche dans le vide et fait recristalliser dans le mélange benzène-éther de pétrole. F: 148° - 149°.

Analyse

pour $C_{16}H_{15}NO_4$ PM: 285,3

Calculé	C:	67,32	- H:	5,30
Trouvé		67,42		5,32

BENZYLOXY-2 ACETOXY-3 BENZONITRILE - VIII



Benzyloxy-2 acétoxy-3 benzaldoxime ... 10 g
Anhydride acétique ..... 50 cc

On chauffe à reflux dans un bain d'huile en atteignant 125° en une heure, et on maintient la température à 125° pendant 3 heures. La plus grande partie de l'anhydride acétique est chassée sous pression réduite et le reste est versé dans 10 fois son volume d'eau. On laisse reposer à la température ordinaire pendant la nuit.

On extrait avec de l'éther, lave avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et sèche sur du sulfate de sodium puis on chasse l'éther.

Rendement presque quantitatif d'une huile brune qui ne distille pas.

Analyse

pour $C_{16}H_{13}NO_3$ PM: 267,3

Calculé % N: 5,24
Trouvé % 5,18

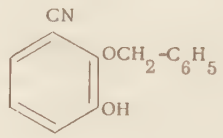
BENZYLOXY-2 HYDROXY-3 BENZONITRILE - IX

Benzyloxy-2 acétoxy-3 benzonitrile ..... 10 g
Soude 2 N ..... 100 cc

Après avoir agité à la température ordinaire jusqu'à ce que tout soit dissous, on acidifie avec de l'acide chlorhydrique, on extrait à l'éther et lave avec une solution de bicarbonate de sodium, puis on sèche la solution éthérée sur du sulfate de sodium et chasse l'éther.

On obtient une huile brune qui est purifiée par distillation dans un tube à boules. Eb/0,05 mm: 150° - 160°.

Huile rouge qui cristallise. Le produit recristallise dans alcool-eau en cristaux jaunes. F: 71° - 72°.



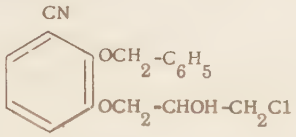
Analyse

pour $C_{14}H_{11}NO_2$ PM: 225,3

Calculé %	C:	74,64	- H:	4,92	- N:	6,22
Trouvé %		74,44		5,07		5,92

Le rendement total en benzyloxy-2 hydroxy-3 benzonitrile à partir du benzyloxy-2 hydroxy-3 benzaldéhyde est de 90 %.

BENZYLOXY-2 (CHLORO-3' HYDROXY-2' PROPYL)OXY-3 BENZONITRILE



Benzyloxy-2 hydroxy-3 benzonitrile	22,5 g
Epichlorhydrine	28 g
Pipéridine	0,2 cc

On chauffe lentement au bain-marie en atteignant 100° en une demi-heure, puis on maintient cette température pendant 6 heures.

L'excès d'épichlorhydrine est chassé sous pression réduite. Le résidu dissous dans son volume de chloroforme est traité avec de l'acide chlorhydrique concentré pour détruire l'époxyde. On laisse en contact pendant la nuit, puis on lave avec de l'eau, sèche sur du sulfate de sodium et chasse le chloroforme.

Il reste une huile rouge qui est purifiée par distillation dans un tube à boules.
Eb/0,02 mm: 210° - 220°.

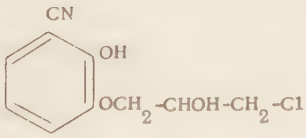
Rdt: 60 % d'une huile jaune.

Analyse

pour $C_{17}H_{16}Cl\,NO_3$

Calculé %	C:	64,24	- H:	5,08	- N:	4,41
Trouvé %		64,27		4,99		4,71

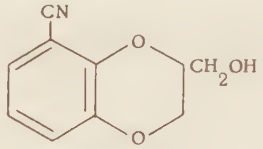
HYDROXY-2 (CHLORO-3' HYDROXY-2' PROPYL)OXY-3 BENZONITRILE



Benzyloxy-2 (chloro-3' hydroxy-2' propyl)oxy-3 benzonitrile	20 g
Acide acétique concentré	350 cc
Acide chlorhydrique concentré	185 cc

Le mélange est chauffé sur bain-marie à reflux pendant 2 h. 30. On chasse les acides sous pression réduite, on reprend par de l'alcool et évapore à nouveau. Il reste une huile foncée qui ne distille pas.

HYDROXYMETHYL-2 CYANO-8 BENZODIOXANNE-1,4 - X



Le produit de la réaction précédente est traité avec 10 cc d'une solution de potasse à 10 %.

Après avoir bien agité, on laisse le mélange en contact pendant la nuit.

On extrait avec l'acétate d'éthyle, lave les extraits avec de la soude normale et de l'eau. La solution est séchée sur du sulfate de sodium et le solvant est chassé. On obtient une huile jaune qui est purifiée par distillation dans un tube à boules. Eb/0,01 mm: 160° - 170°.

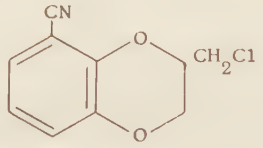
Huile incolore - Rdt: 40 % sur les deux opérations.

Analyse

pour $C_{10}H_9NO_3$ PM: 191,2

Calculé %	C:	62,82	- H:	4,75	- N:	7,33
Trouvé %		62,53		4,85		7,07

CHLOROMETHYL-2 CYANO-8 BENZODIOXANNE-1,4 - XI.



Hydroxyméthyl-2 cyano-8 benzodioxanne-1,4	5,7 g
Pyridine anhydre	2,6 g
Chlorure de thionyle	3,9 g

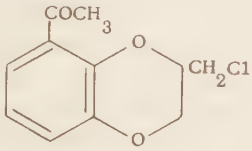
A l'hydroxynitrile dissous dans de la pyridine et refroidi dans de la glace, on ajoute le chlorure de thionyle goutte à goutte. On chauffe à reflux sur le bain-marie pendant 4 heures.

On refroidit, ajoute de l'eau, extrait avec de l'éther et lave avec une solution de bicarbonate de sodium. On sèche la solution éthérée sur du sulfate de sodium et chasse l'éther.

On purifie par distillation dans un tube à boules. Eb/0,04 mm: 140° - 150°.

Rdt: 80 % d'une huile jaune.

CHLOROMETHYL-2 ACETYL-8 BENZODIOXANNE-1,4 - XIII



Chlorométhyl-2 cyano-8 benzodioxanne-1,4	4,2	g
Magnésium	1	g
Iodure de méthyle	5,7	g
Ether anhydre	20	cc
Benzène anhydre	40	cc

L'iodure de méthylmagnésium est préparé comme à l'habitude. On ajoute alors 20 cc de benzène anhydre et chasse l'éther.

Après refroidissement, on ajoute le chloronitrile dissous dans le reste du benzène. On chauffe ensuite à ébullition pendant la nuit.

On refroidit, verse sur un mélange d'acide chlorhydrique et de glace. Pour compléter l'hydrolyse, on chauffe encore à reflux pendant une demi-heure, puis on sépare la couche benzénique et extrait avec de l'éther.

Les extraits, mélangés, sont lavés avec de l'eau, séchés sur du sulfate de sodium et on chasse les solvants. On purifie par distillation dans un tube à boules. Eb/0,04 mm: 150°-160°.

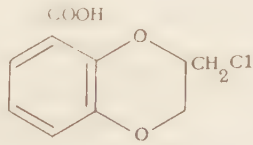
Rdt: 85 % d'une huile incolore.

Analyse

pour $C_{11}H_{11}Cl\,O_3$ PM: 226,7

Calculé %	C:	58,26	- H:	4,89
Trouvé %		58,22		5,03

CHLOROMETHYL-2 CARBOXY-8 BENZODIOXANNE-1,4 - XIV



Soude	6,3	g
Eau	30	c
Brome	2,25	cc
Chlorométhyl-2 acétyl-8 benzodioxanne-1,4	2,3	g
Dioxanne	22	cc

La solution d'hypobromite de sodium est préparée à 0°, puis chauffée à 35° dans un ballon muni d'un agitateur mécanique, d'un thermomètre et d'une ampoule à brome, on y ajoute le produit dissous dans le dioxanne, suffisamment vite pour maintenir la température à 30° - 40°. On agite encore pendant 1/4 d'heure. Après avoir détruit l'excès d'hypobromite avec une solution de bisulfite de sodium, on dilue avec de l'eau et chasse le dioxanne et le bromoforme sous pression réduite. La solution résiduelle est filtrée et on précipite l'acide formé au moyen de l'acide chlorhydrique. On essore et lave avec de l'eau.

Rdt: 95 %.

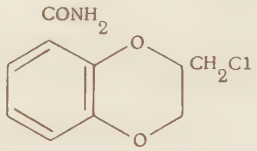
Recristallisation dans l'alcool dilué F: 112° - 114°.

Analyse

pour $C_{10}H_9Cl\,O_4$ PM: 229,7

Calculé %	C:	52,53	-	H:	3,97	-	Cl:	15,51
Trouvé %		52,50			4,26			15,55

CHLOROMETHYL-2 CARBONAMIDO-8 BENZODIOXANNE-1,4 - XV



Chlorométhyl-2 carboxy-8 benzodioxanne-1,4	1	g
Chlorure de thionyle	5	cc

On chauffe 1 heure à reflux sur le bain-marie, puis on chasse l'excès de chlorure de thionyle et on traite avec de l'ammoniaque concentrée. Le produit essoré est lavé avec de l'eau.

Rdt: 95 %.

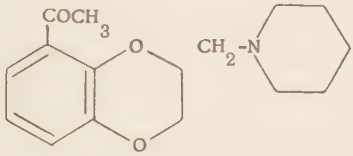
On fait recristalliser dans l'alcool à 96°. F: 111° - 113°.

Analyse

pour $C_{10}H_{10}Cl\,NO_3$ PM: 227,7

Calculé %	C:	52,73	-	H:	4,43	-	N:	6,15	-	Cl: 15,57
Trouvé %		52,62			4,44			5,95		15,28

PIPERIDINOMETHYL-2 ACETYL-8 BENZODIOXANNE-1,4.



Chlorométhyl-2 acétyl-8 benzodioxanne-1,4 ..... 3,4 g
Pipéridine ..... 5 ml

Le mélange est chauffé en tube scellé à 120° pendant la nuit.

Le chlorhydrate de pipéridine, essoré, est lavé avec de l'éther, puis après avoir chassé l'éther et l'excès de pipéridine sous pression réduite, on dissout le résidu dans de l'éther et on extrait la base avec de l'acide chlorhydrique 5 N. La base précipitée par de la soude, est extraite à l'éther. La solution éthérée, séchée sur du sulfate de sodium, est évaporée.

La base est distillée dans un tube à boules. Eb/0,05 mm: 155° - 165°.

Rdt: 80 % d'une huile incolore.

Analyse

pour $C_{16}H_{21}NO_3$ PM: 275,4

Calculé %	N:	5,09
Trouvé %		5,05

Le chlorhydrate est hygroscopique et difficile à purifier. Nous avons donc préparé le picrate.

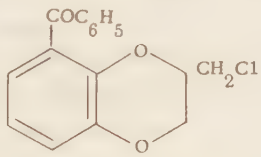
Picrate, recristallisation dans l'alcool à 96° F: 161° - 163°.

Analyse

pour $C_{22}H_{24}N_4O_{10}$ PM: 504,5

Calculé %	C:	52,37	- H:	4,80
Trouvé %		52,50		4,90

CHLOROMETHYL-2 BENZOYL-8 BENZODIOXANNE-1,4



Chlorométhyl-2 cyano-8 benzodioxanne-1,4	4,4	g
Bromure de phényle (bromobenzène)	6,7	g
Magnésium	1	g
Ether	25	cc
Benzène	50	cc

Le bromure de phénylmagnésium est préparé comme d'habitude dans l'éther, puis on ajoute 25 cc de benzène et on chasse l'éther.

Après refroidissement, on ajoute le chlorométhyl-2 cyano-8 benzodioxanne-1, 4 dissous dans le reste du benzène et on chauffe à ébullition pendant la nuit.

Le complexe est décomposé avec de la glace et de l'acide chlorhydrique, on chauffe encore à ébullition pendant une demi-heure pour compléter l'hydrolyse du complexe; on décante, extrait la solution chlorhydrique avec du benzène. On lave la solution benzénique avec une solution de bicarbonate de sodium et sèche sur du sulfate de sodium. Après évaporation du benzène, on distille le résidu dans un tube à boules. Eb/0, 05 mm: 170°-180°.

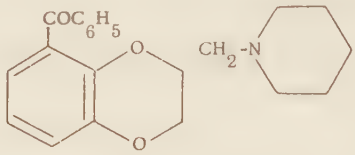
Rdt: 85 % d'une huile jaune.

Analyse

pour $C_{16}H_{13}Cl\,O_3$ PM: 288,7

Calculé %	C:	66,55	- H:	4,54
Trouvé %		66,41		4,62

PIPERIDINOMETHYL-2 BENZOYL-8 BENZODIOXANNE-1,4 - XII



Chlorométhyl-2 benzoyl-8 benzodioxanne-1,4	5,9	g
Pipéridine	6	cc

Le mélange est chauffé en tube scellé à 120° pendant la nuit.

Le chlorhydrate de pipéridine essoré, est lavé avec de l'éther; le solvant et l'excès de pipéridine sont distillés sous pression réduite.

Le résidu dissous dans l'éther est traité avec de l'acide chlorhydrique 5 N, pour extraire la base, puis dans la solution chlorhydrique. La base est précipitée par de la soude et extraite à l'éther. La solution éthérée est séchée sur du sulfate de sodium et l'éther est évaporé.

Le résidu est distillé dans un tube à boules. Eb/0,01 mm: 180° - 190°.

Rdt: 80 % d'une huile incolore.

Analyse

pour $C_{21}H_{23}NO_3$ PM: 337,4

Calculé %	C:	74,74	- H:	6,87	- N:	4,15
Trouvé %		74,46		7,17		4,26

Le chlorhydrate est très hygroscopique.

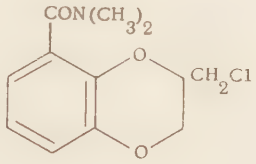
Picrate - Recristallisé dans l'alcool à 96° F: 169° - 171°.

Analyse

pour $C_{27}H_{26}N_4O_{10}$ PM: 566,5

Calculé %	C:	57,24	- H:	4,63
Trouvé %		57,13		4,52

CHLOROMETHYL-2 (N,N-DIMETHYL) CARBONAMIDO-8 BENZODIOXANNE-1,4 - XVI



Chlorométhyl-2 carboxy-8 benzodioxanne-1,4 ..... 2,3 g
Chlorure de thionyle ..... 5 cc
Solution benzénique de diméthylamine (33 %) ..... 5 cc

On chauffe l'acide au bain-marie avec le chlorure de thionyle pendant une heure, puis on chasse l'excès de chlorure de thionyle et on dissout le résidu dans le benzène anhydre. Cette solution est ajoutée en refroidissant, à la solution benzénique de diméthylamine. Après abandon à la température ordinaire pendant la nuit, on essore les cristaux de chlorhydrate de diméthylamine et on chasse le solvant.

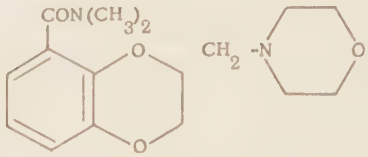
Rdt: 90 % d'une huile jaune.

Analyse

pour $C_{12}H_{14}Cl\,NO_3$ PM: 255,7

Calculé %	N:	5,48
Trouvé %		5,39

MORPHOLINOMETHYL -2 (N, N-DIMETHYL) CARBONAMIDO-8 BENZODIOXANNE-1,4 - XVII



Chlorométhyl-2 (N, N-diméthyl) carbonamido-8 benzodioxanne-1,4 ... 2,2 g
Morpholine ..... 3 g

Le mélange est chauffé en tube scellé à 120° pendant la nuit.

Le chlorhydrate de morpholine essoré, est lavé avec de l'éther. L'éther et l'excès de morpholine sont chassés sous pression réduite et le résidu est repris par de l'éther. On extrait la base avec de l'acide chlorhydrique 5 N, on la reprécipite avec de la soude et on l'extrait à l'éther. On sèche sur du sulfate de sodium et chasse le solvant.

Rdt: 80 %, huile jaune.

Analyse

pour $C_{16}H_{22}N_2O_4$ PM: 306,4

Calculé % N: 9,15
Trouvé % 9,36

Chlorhydrate.

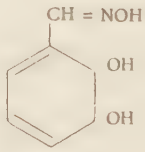
Le chlorhydrate est préparé dans l'éther anhydre avec l'acide chlorhydrique gazeux. Ce chlorhydrate est hygroscopique. On le fait recristalliser dans le mélange alcool absolu et éther F: 218° - 220°.

Analyse

pour $C_{16}H_{23}Cl\,N_2O_4$ PM. 342,8

Calculé % Cl: 10,34
Trouvé % 10,18

DIHYDROXY-2,3 BENZALDOXIME.



Dihydroxy-2,3 benzaldéhyde ... 12 g
Soude 2N ..... 50 cc
Chlorhydrate d'hydroxylamine .. 7 g

Après dissolution de l'hydroxyaldéhyde dans la soude, on ajoute le chlorhydrate d'hydroxylamine dissous dans un peu d'eau. On agite et abandonne pendant deux heures à la température ordinaire, puis on acidifie avec de l'acide chlorhydrique à pH 4 et on extrait à l'éther. On sèche sur du sulfate de sodium et chasse l'éther. Rendement presque quantitatif.

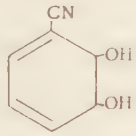
Par recristallisation dans le benzène, on obtient des aiguilles jaunes. F: 114° - 115°.

Analyse

pour $C_7H_7NO_3$

Calculé %	C:	54,92	- H:	4,61	- N:	9,15
Trouvé %		54,73		4,42		9,21

DIHYDROXY-2,3 BENZONITRILE.



Dihydroxy-2,3 benzaldoxime... 10 g
Anhydride acétique ..... 50 cc

Le mélange est agité et chauffé de manière à atteindre 125° en une heure. On chauffe encore pendant 3 heures à reflux à 125°, puis on chasse la plus grande partie de l'anhydride acétique et on verse le reste dans 10 fois son volume d'eau. Après avoir abandonné à la température ordinaire pendant la nuit, on extrait avec de l'éther et on lave avec une solution de bicarbonate de sodium. La solution éthérée est séchée sur du sulfate de sodium et l'éther est évaporé. Le diacétoxy-2,3 benzonitrile ainsi obtenu est une huile brune qui ne distille pas.

Quand on fait réagir le dihydroxy-2,3 benzaldoxime avec l'anhydride acétique à froid, on obtient un produit cristallisé qui contient toujours du phénol libre et qui est très difficile à purifier.

La saponification du diacétoxy-2,3 benzonitrile fournit le dihydroxy-2,3 benzonitrile.

Le nitrile diacétylé obtenu est agité avec 100 cc de soude 2 N et chauffé à 50° pendant une heure.

Après acidification par de l'acide chlorhydrique, on extrait à l'éther, sèche sur du sulfate de sodium et chasse l'éther.

Rdt: 80 %.

On fait recristalliser dans le benzène F: 175° - 177°.

Analyse

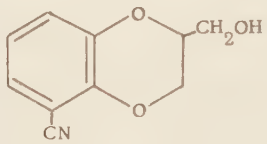
pour $C_7H_5NO_2$ PM: 135,1

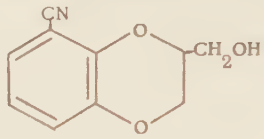
Calculé %	C:	62,24	- H:	3,73	- N:	10,37
Trouvé %		61,92		3,65		10,27

Pour la préparation du dihydroxy-2,3 benzonitrile, nous avons aussi utilisé les eaux-mères de la recristallisation de l'aldéhyde o-protocatéchique. Dans les eaux-mères se trouve un mélange d'ortho-vanilline et d'hydroxy-2,3 benzaldéhyde en quantités à peu près égales, qu'on n'arrive pas à séparer, ni par distillation, ni par recristallisation.

En formant les aldoximes de ce mélange, on peut les séparer par recristallisation dans le toluène; l'aldoxime de l'ortho-vanilline cristallise bien avant l'autre. Le dihydroxy-2,3 benzaldoxime, qui reste dans la solution, est suffisamment propre pour servir de matière première pour la préparation du dihydroxy-2,3 benzonitrile.

HYDROXYMETHYL-2 CYANO (5 et 8) BENZODIOXANNE-1,4.





Dihydroxy-2,3 benzonitrile .... 13,5 g
Potasse ..... 11,2 g
Eau ..... 12 g
Dichloro-1,3 propanol-2 ..... 14,1 g

Le dihydroxynitrile et la potasse, dissoute dans l'eau, sont placés dans un ballon à 3 tubulures, muni d'un réfrigérant à reflux, d'un thermomètre et d'une ampoule à brôme.

On chauffe à 105° et on ajoute le dichloropropanol, goutte à goutte, en agitant de temps en temps. On chauffe encore à 105 - 110° pendant 4 heures.

Après addition d'eau pour dissoudre le chlorure de potassium qui a précipité, on extrait plusieurs fois avec de l'acetate d'ethyle. Les extraits réunis sont lavés avec de la soude normale, séches sur du sulfate de sodium et évaporés.

On purifie par distillation dans un tube à boules. Eb/0,01 mm: 160° - 170°.

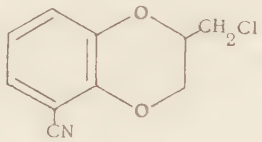
Rdt: 65 %. Huile incolore.

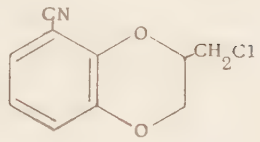
Analyse

pour $C_{10}H_9NO_3$ PM: 191,2

Calculé %	N:	7,33
Trouvé %		7,17

CHLOROMETHYL-2 CYANO- (5 et 8) BENZODIOXANNE-1,4





Hydroxyméthyl-2 cyano- (5 et 8) benzodioxanne-1,4 ..	5,7 g
Pyridine anhydre	2,6 g
Chlorure de thionyle	3,9 g

L'hydroxynitrile est dissous à chaud dans la pyridine, après refroidissement dans la glace, on ajoute le chlorure de thionyle goutte à goutte. On chauffe à reflux sur bain-marie pendant 4 heures.

On ajoute de l'eau et extrait à l'éther. La solution éthérée est lavée avec une solution de bicarbonate de sodium et séchée sur du sulfate de sodium.

L'éther est chassé et le résidu est distillé dans un tube à boules. Eb/0,04 mm: 140° - 150°.

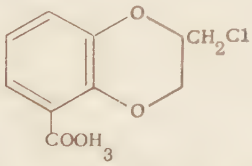
Rdt: 80 % - Huile jaune.

Analyse

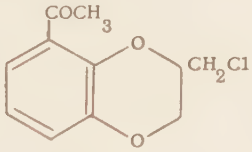
pour $C_{10}H_8Cl\,NO_2$ PM: 209,6

Calculé %	Cl:	16,91
Trouvé %		17,07

CHLOROMETHYL-2 ACETYL- (5 et 8) BENZODIOXANNE-1,4.



et



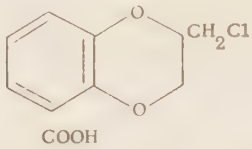
Même réaction que pour le chlorométhyl-2 acétyl-8 benzodioxanne-1,4 (voir page 71).
Rdt: 85 % - Huile incolore. Eb/0,04 mm: 150° - 160°.

Analyse

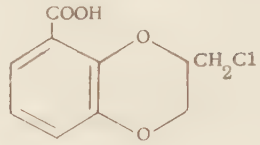
pour $C_{11}H_{11}Cl\,O_3$ PM: 226,7

Calculé %	Cl:	15,64
Trouvé %		15,55

CHLOROMETHYL-2 CARBOXY- (5 et 8) BENZODIOXANNE-1,4.



et

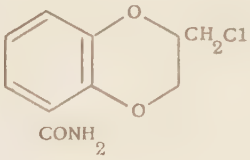


L'oxydation de la fonction acétyle en acide se fait comme il a été décrit précédemment (voir page 72).

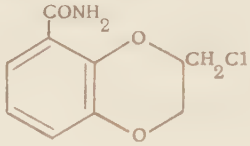
On obtient un mélange d'acides. Après recristallisation dans l'alcool F: 80° - 115°.

Des recristallisations dans d'autres solvants ne permettent pas d'effectuer la séparation des deux isomères présents.

CHLOROMETHYL-2 CARBONAMIDO- (5 et 8) BENZODIOXANNE-1,4.



et



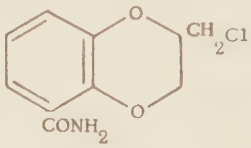
XVIII XV

L'amide est préparé comme dans les autres cas. Après deux recristallisations dans l'alcool à 90°, on obtient un produit pur F: 182° - 183°.

Le mélange avec le chlorométhyl-2 carbonamido-8 benzodioxanne-1,4 fond à 90°-105°.

On a donc obtenu le chlorométhyl-2 carbonamido-5 benzodioxanne-1,4 pur.

Le rendement est de 75 %, calculé sur le mélange d'amides brut.



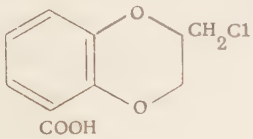
XVIII

Analyse

pour $C_{10}H_{10}Cl\,NO_3$ PM: 227,7

Calculé %	C:	52,73	-	H:	4,43	-	Cl:	15,57	-	N:	6,15
Trouvé %		52,58			4,27			15,82			5,92

CHLOROMETHYL-2 CARBOXY-5 BENZODIOXANNE-1,4



Chlorométhyl-2 carbonamido-5 benzodioxanne-1,4	4,6	g
Acide sulfurique 90 %	20	cc
Nitrite de sodium	1,8	g
Eau	5	cc

Le chlorométhyl-2 carbonamido-5 benzodioxanne-1,4 est dissous dans l'acide sulfurique, dans un ballon à 3 tubulures, muni d'un agitateur, en refroidissant avec de la glace; on ajoute le nitrite de sodium, dissous dans l'eau, par un tube capillaire qui plonge dans la solution. La température ne doit pas dépasser 30°. On chauffe ensuite au bain-marie jusqu'à fin du dégagement gazeux.

On laisse refroidir, verse la solution sur 100 g de glace et laisse dans la glacière pendant la nuit.

L'acide est essoré, dissous dans une solution à 5 % de carbonate de sodium; la solution est filtrée et l'acide est précipité par l'acide chlorhydrique.

Rdt: 85 %.

L'acide ainsi obtenu a une coloration brune. Il est purifié de la façon suivante: on dissout l'acide dans le benzène à chaud, on ajoute le même volume d'éther de pétrole et on filtre. Le produit brun est retenu par le filtre; dans le filtrat, on précipite l'acide par de l'éther de pétrole.

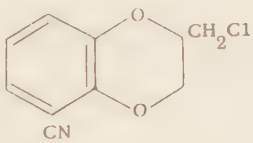
On fait recristalliser dans l'alcool dilué F: 124° - 126°.

Analyse

pour $C_{10}H_9Cl\,O_4$ PM: 228,7

Calculé %	C:	52,53	- H:	3,97	-	Cl:	15,51
Trouvé %		52,50		3,80			15,55

CHLOROMETHYL-2 CYANO-5 BENZODIOXANNE-1,4 - XIX



Chlorométhyl-2 carbonamido-5 benzodioxanne-1,4	4,2	g
Oxychlorure de phosphore	25	cc

On chauffe lentement pendant 1 h. 30 à 120°; l'excès d'oxychlorure de phosphore est chassé et le résidu est traité avec de la glace et du carbonate de sodium. On extrait à l'éther, sèche sur du sulfate de sodium et chasse l'éther.

Le produit est distillé dans un tube à boules. Eb/0,04 mm: 140° - 150°.

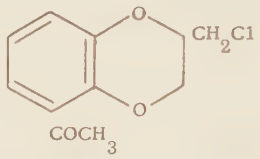
Rdt: 90 % - Huile jaune.

Analyse

pour $C_{10}H_8ClNO_2$ PM: 209,6

Calculé %	Cl:	16,91	6,68
Trouvé %		17,07	6,60

CHLOROMETHYL-2 ACETYL-5 BENZODIOXANNE-1,4 - XX



Même préparation que pour l'isomère 8 (page 71).

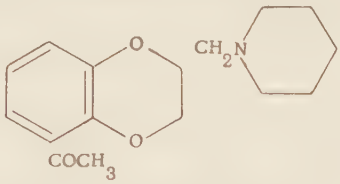
Eb/0,04 mm: 150° - 160°. Rdt: 83 % - Huile incolore.

Analyse

pour $C_{11}H_{11}ClO_3$ PM: 226,7

Calculé %	Cl:	15,64
Trouvé %		15,50

PIPERIDINOMETHYL-2 ACETYL-5 BENZODIOXANNE-1,4 - XXI



Préparation similaire à celle de l'isomère 8 (page 73).

Eb/0,04 mm: 150° - 160°.

Analyse

pour $C_{16}H_{21}NO_3$ PM: 275,4

Calculé %	N:	5,09
Trouvé %		5,15

Le chlorhydrate est hygroscopique et difficile à purifier.

Picrate.

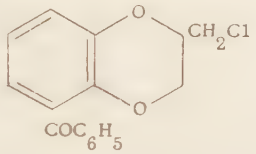
Recristallisé dans l'alcool à 96° F: 183° - 185°.

Analyse

pour $C_{22}H_{24}N_4O_{10}$ PM: 504,5

Calculé %	C:	52,37	- H:	4,80	- N:	11,11
Trouvé %		52,20		5,09		10,95

CHLOROMETHYL-2 BENZOYL-5 BENZODIOXANNE-1,4 - XXII.



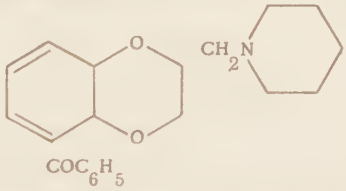
Voir la préparation de l'isomère 8 (page 74).
Rdt: 88 %. Huile jaune. Eb/0,05 mm: 170° - 180°.

Analyse

pour $C_{16}H_{13}ClO_3$ PM: 288,7

Calculé %	Cl:	12,28
Trouvé %		12,17

PIPERIDINOMETHYL-2 BENZOYL-5 BENZODIOXANNE-1,4 - XXIII.



Même préparation que pour l'isomère 8 (page 74). Eb/0,02 mm: 185° - 195°.
Rdt: 80 % - Huile incolore.

Analyse

pour $C_{21}H_{23}NO_3$ PM: 337,4

Calculé %	N:	4,15
Trouvé %		4,21

Le chlorhydrate est préparé par précipitation en faisant passer un courant d'acide chlorhydrique gazeux sec dans la solution éthérée de la base.
Recristallisation dans l'alcool F: 196° - 198°.

Analyse

pour $C_{21}H_{24}Cl\,NO_3$ PM: 373,9

Calculé % Cl: 9,48
Trouvé % 9,52

Picrate.

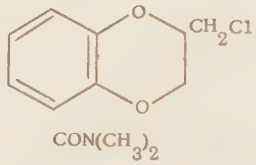
On fait recristalliser dans l'alcool F: 176° - 177°.

Analyse

pour $C_{27}H_{26}N_4O_{10}$ PM: 566,5

Calculé % C: 57,24 - H: 4,63 - N: 9,89
Trouvé % 57,35 4,66 9,61

CHLOROMETHYL-2 (N,N-DIMETHYL) CARBONAMIDO-5 BENZODIOXANNE-1,4.



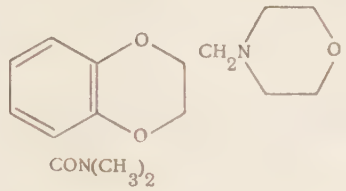
Voir la préparation de l'isomère en 8 (page 75).
Huile jaune.

Analyse

pour $C_{12}H_{14}Cl\,NO_3$ PM: 255,7

Calculé % N: 5,48
Trouvé % 5,60

MORPHOLINOMETHYL-2 (N,N-DIMETHYL) CARBONAMIDO-5 BENZODIOXANNE-1,4.



Voir la préparation de l'isomère en 8 (page 76).
Huile jaune.

Analyse

pour $C_{15}H_{22}N_2O_4$ PM: 306,4

Calculé %	N:	9,15
Trouvé %		9,06

Chlorhydrate.

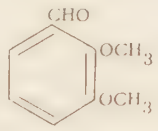
Le chlorhydrate est hygroscopique. On le fait recristalliser dans le mélange alcool absolu-éther F: 185° - 187°.

Analyse

pour $C_{16}H_{23}Cl\,N_2O_4$ PM: 342,8

Calculé %	Cl:	10,34
Trouvé %		10,20

DIMETHOXY-2,3 BENZALDEHYDE



Préparation d'après Noelting (20).

Ortho-vanilline	50 g
Potasse	17 g
Sulfate de méthyle	80 g

Après avoir préparé une solution concentrée de l'o-vanilline dans l'alcool méthylique, on y ajoute la potasse, dissoute dans l'alcool méthylique et on essore le sel précipité.

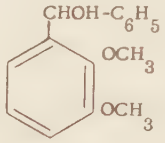
Le sel humide est placé dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux et d'une ampoule à brome et chauffé au bain-marie. On ajoute alors 40 g de sulfate de méthyle en agitant, puis on verse peu à peu une solution aqueuse concentrée de potasse en veillant à ce que la solution reste alcaline (jaune).

On ajoute ensuite le reste du sulfate de méthyle, puis de l'alcali en excès.

Après entraînement à la vapeur, le diméthyloxy-2 benzaldéhyde cristallise dans le distillat. F: 52° - 53°.

Rdt: 70 %

DIMETHOXY-2,3 BENZHYDROL.



Préparation d'après Baker et Smith (21).

Magnésium	3,6 g
Bromobenzène	15,7 g
Ether anhydre	400 cc
Diméthoxy-2,3 benzaldéhyde ...	24,9 g

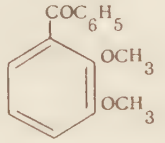
Le bromure de phénylmagnésium est préparé dans 150 cc d'éther. On refroidit et ajoute le diméthoxy-2,3 benzaldéhyde dissous dans le reste de l'éther. On chauffe une heure au bain-marie.

Le complexe est décomposé avec de la glace et de l'acide acétique dilué. L'éther est décanté et lavé avec une solution de carbonate de sodium. On sèche sur du sulfate de sodium et chasse l'éther.

Le produit cristallisé est séché sur une plaque poreuse. On le fait recristalliser dans l'éther de pétrole - F: 79° - 80°.

Rdt: 75 %.

DIMETHOXY-2,3 BENZOPHENONE



Diméthoxy-2,3 benzhydrol	20 g
Bichromate de potassium	40 g
Eau	170 cc
Acide sulfurique concentré	35 cc

On ajoute l'acide sulfurique à la solution de bichromate de potassium dans l'eau. On l'ajoute alors au diméthoxy-2,3 benzhydrol à 50° dans un ballon de 2 litres muni d'un réfrigérant à reflux.

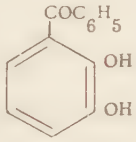
Le mélange est chauffé jusqu'à ébullition. On agite encore pendant 20 minutes, après la fin de la réaction.

Après refroidissement, on extrait à l'éther et lave avec une solution de carbonate de sodium. On sèche sur du sulfate de sodium et chasse l'éther.

Le produit est distillé sous vide. Eb/15 mm: 210° - 215°.

Rdt: 65 % - Huile jaune.

DIHYDROXY-2,3 BENZOPHENONE



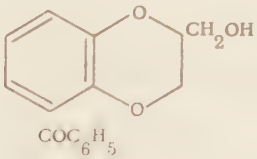
Diméthoxy-2,3 benzophénone	5 g
Acide acétique glacial	50 cc
Acide bromhydrique (d = 1,5)	50 cc

On chauffe jusqu'à ébulition pendant 8 heures et on verse dans l'eau; on extrait à l'éther, sèche sur du sulfate de sodium et chasse l'éther.

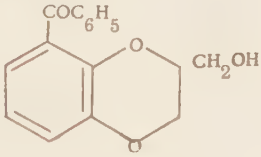
Le produit cristallisé est séché sur une plaque poreuse et recristallisé dans l'alcool dilué (20°) - F: 64°.

Rdt: 65 %.

HYDROXYMETHYL-2 BENZOYL- (5 et 8) BENZODIOXANNE-1,4



et



Dihydroxy-2,3 benzophénone	21,4 g
Potasse	11,2 g
Eau	12 g
Dichloro-1,3 propanol-2	14,1 g

La dihydroxy-2,3 benzophénone est mélangée avec une solution aqueuse de potasse dans un ballon, muni d'un réfrigérant à reflux, d'un thermomètre et d'une ampoule à brome.

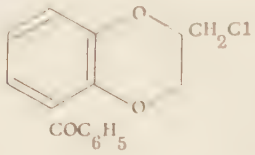
Après avoir chauffé à 105°, on ajoute le dichloro-1,3 propanol-2 goutte à goutte, en agitant. On chauffe encore à reflux pendant 4 heures.

On extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave avec de la soude normale et sèche sur du sulfate de sodium, puis on chasse le solvant.

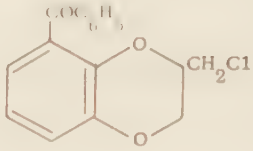
Rdt: 70 % - Huile rouge.

On a utilisé ce produit pour la réaction suivante sans purification, car le point d'ébullition est très élevé.

CHLOROMETHYL-2 BENZOYL- (5 et 8) BENZODIOXANNE-1,4



et



Hydroxyméthyl-2 benzoyl- (5 et 8) benzodioxanne-1,4 .. 9,1 g
Pyridine anhydre ..... 2,6 g
Chlorure de thionyle ..... 3,9 g

Après chauffage au bain-marie pendant 4 heures, on ajoute de l'eau, extrait avec du benzène et lave avec une solution de bicarbonate de sodium. On sèche la solution benzénique sur du sulfate de sodium et chasse le benzène. On purifie par distillation dans un tube à boules. Eb/0,05 mm: 170° - 180°.

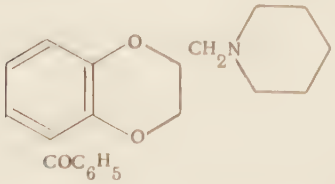
Rdt: 80 % - Huile vert clair.

Analyse

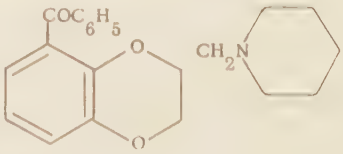
pour $C_{16}H_{13}ClO_3$ PM: 288,7

Calculé % Cl: 12,28
Trouvé % 12,40

PIPERIDINOMETHYL-2 BENZOYL- (5 et 8) BENZODIOXANNE-1,4.



et



Préparer la base comme dans les autres cas (page 74). Eb/0,02 mm: 190° - 200°.
Rdt: 80 %.

Analyse

pour $C_{21}H_{23}NO_3$ PM: 337,4

Calculé %	N:	4,15
Trouvé %		4,25

Chlorhydrate.

On le prépare dans l'éther anhydre et on le fait recristalliser dans l'alcool à 96°.

Après la première recristallisation F: 179° - 185°. Après trois recristallisations, le point de fusion est constant : 196° - 198°.

Analyse

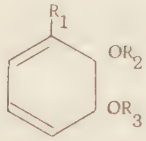
pour $C_{21}H_{24}Cl\,NO_3$ PM: 373,9

Calculé %	Cl:	9,48
Trouvé %		9,43

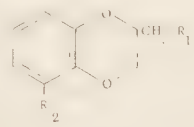
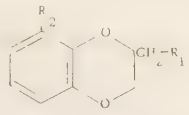
Le produit obtenu est identique au chlorhydrate de pipéridinométhyl-2 benzoyl-5 benzodioxanne-1,4 décrit page 83 - XXIII.

On n'est pas arrivé à isoler le produit isomère dans les eaux-mères.

Produits intermédiaires



R_1	R_2	R_3	F	Eb/0,02 mm
CHO	CH_2-C_6H_5	H	90° - 91°	
HC = NOH	CH_2-C_6H_5	H	122° - 123°	
HC = NOH	CH_2-C_6H_5	COC_3	148° - 149°	
CN	CH_2-C_6H_5	H	71° - 72°	
CN	CH_2-C_6H_5	CH_2-CHOH-CH_2Cl		210° - 220°
HC = NOH	H	H	114° - 115°	
CN	H	H	175° - 177°	
CHO	CH_2-C_6H_5	CH_2-CHOH-CH_2Cl	85° - 86°	
CHO	H	CH_2-CHOH-CH_2Cl	67° - 68°	

			
R_1	R_2	F ou Eb	F ou Eb
OH	-CN		Eb/0,01 mm: 160 - 170°
Cl	-CN	Eb/0,04 mm: 140 - 150°	Eb/0,04 mm: 140 - 150°
Cl	$-COCH_3$	Eb/0,04 mm: 150 - 160°	Eb/0,04 mm: 150 - 160°
Cl	-COOH	F: 124 - 126°	F: 112 - 114°
Cl	$-CONH_2$	F: 182 - 183°	F: 111 - 113°
picrate	$-COCH_3$	F: 183 - 185°	F: 161 - 163°
Cl	$-COC_6H_5$	Eb/0,05 mm: 170 - 180°	Eb/0,05 mm: 170 - 180°
HCl	$-COC_6H_5$	F: 196 - 198°	
picrate	$-COC_6H_5$	F: 176 - 177°	F: 169 - 171°
HCl	$-CON(CH_3)_2$	F: 185 - 187°	F: 218 - 220°
OH	-CHO		Eb/0,05 mm: 170 - 180°
OH	$-COOCH_3$		Eb/0,05 mm: 160 - 170°

CONCLUSIONS

Le principal intérêt de notre travail a été de déterminer la position des 4 isomères substitués dans le noyau benzénique.

Il est possible, dès à présent, en prenant comme point de départ certains corps décrits par nous, de synthétiser un grand nombre de dérivés de constitution connue ou dont la formule est facile à démontrer en se référant à nos produits. Nous avons déjà illustré cette possibilité par une série d'exemples, mais il n'est pas difficile d'imaginer dans ce sens une très large extension.

La réaction de Grignard sur les 4 nitriles offre la possibilité de produire un très grand nombre de cétones aliphatiques, aromatiques ou arylaliphatiques.

Les 4 chlorures d'acides chlorométhylés ouvrent la voie à l'obtention de nombreux esters ou amides aminés. Les 4 dérivés dichlorométhylés peuvent donner naissance aux corps les plus variés.

Enfin la dégradation de Hofmann des amides en amines nous laisse entrevoir la possibilité d'accéder aux phénols et aux dérivés halogénoaromatiques par la méthode de Sandmeyer.

Nous pensons aussi que le travail que nous venons d'exposer et qui est actuellement d'ordre purement chimique peut avoir également une signification thérapeutique. S'il est plein d'enseignements de constater par exemple que les aminométhylbenzodioxannes ont une action adrénolytique analogue à celle de la Yohimbine dont la structure moléculaire est si différente de la leur, il est aussi important de mettre en évidence, pour un même squelette moléculaire, des actions pharmacologiques différentes. Mais dans le cas d'une étude approfondie des relations entre la constitution chimique et les propriétés pharmacologiques il est de première nécessité de pouvoir fixer la formule exacte des dérivés étudiés, la constitution des isomères obtenus.

Nous espérons que notre travail a pu fournir la base nécessaire à ces objectifs.

BIBLIOGRAPHIE

1. A. Funke, J. Jacob et K. von Däniken: C.R. 236, 149 (1953)
2. E. Fourneau et D. Bovet: C.R. Soc. Biol. 113, 388 (1933)
3. A. Funke, N. Cibrario et J. Jacob: C.R. 244, 813 (1957)
4. A. Funke: C.R. 244, 360 (1957)
5. E. Fourneau, P. Maderni et Y. de Lestrange: J. Pharm. Chim. 18, 185 (1933)
6. K.W. Rosenmund et H. Lohfert: Berichte D. Chem. Ges. 61, 2603 (1928)
7. A. Mc Coubrey: J. Chem. Soc. 3430 (1951)
8. O. Stephenson: J. Chem. Soc. 1571 (1954)
9. Thv. Lindemann: Berichte D. Chem. Ges. 24, 2145 (1891)
10. M.L. Wolfrom et R.L. Brown: J. Am. Chem. Soc. 65, 1516 (1943)
11. L. Bouveault: Bull. Soc. Chim. (3), 9, 368 (1893)
12. H. Pauly, K. Schübel et K. Lockemann: Liebig. Annalen 383, 312 (1911)
13. B. Loev et C.R. Dawson: J. Am. Chem. Soc. 78, 6095 (1956)
14. H. Richtzenhain: Berichte D. Chem. Ges. 77 B, 1 (1944)
15. M. Delepine et P. Bonnet: C.R. 149, 39 (1909)
16. K. Hoesch et T.V. Zarzecki: Berichte D. Chem. Ges. 50, 462 (1917)
17. W.S. Johnson et coll: J. Am. Chem. Soc. 68, 1648 (1946)
18. L.H. Amundsen et L.S. Nelson: J. Am. Chem. Soc. 73, 242 (1951)
19. R.F. Nystrom et W.G. Brown: J. Am. Chem. Soc. 69, 1197 (1947)
20. A. Noelting: Ann. chimie et Physique (8) 19, 490 (1910)
21. W. Baker et A.R. Smith: J. Chem. Soc. 346 (1936)

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté :

"La condensation benzoïnique". -

Vu et approuvé :

Paris, le 19 Novembre 1958

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

J. PERES

Vu

et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie

de Paris,

Jean SARRAILH